

Année 1955

N°

569

T H E S E

pour le Doctorat en Médecine
(Diplôme d'Etat)

--O--O--

p a r

B L A N C H O T Louis

Né le 18 juillet 1926 à Sceaux (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 21 Juin 1955

Titre

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DU TRAITEMENT DES THROMBOSES RETINIENNES

PAR LES ANTICOAGULANTS.

(Valeur des tests de coagulabilité sanguine utilisés en clinique)

Président

M. le Professeur .E. VELTER

--O--O--O--O--

Editions de l'A.G.E.M.P.

1880

1880

1880

1880

1880

1880

1880

1880

1880

1880

1880

1880

1880

1880

1880

1880

1880

1880

1880

1880

1880

1880

1880

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1955

N° _____

T H E S E

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

--O--O--

p a r

B L A N C H O T Louis

Né le 18 juillet 1926 à Sceaux (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 21 Juin 1955

Titre

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DU TRAITEMENT DES THROMBOSES RETINIENNES

PAR LES ANTICOAGULANTS.

(Valeur des tests de coagulabilité sanguine utilisés en clinique)

Président

M. le Professeur E. VELTER

--O--O--O--O--

Editions de l'A.G.E.M.P.



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

4701 01/10/55 01/10/55

Nom du candidat : B L A N C H O T

Prénom : Louis

01/10/55 01/10/55

Date de la soutenance : 21 juin 1955

N° d'ordre :

01/10/55 01/10/55

1

BLANCHOT Louis
Contribution à l'étude du
traitement des thromboses
rétiniennes par les anti-
coagulants. (Valeur des
tests de coagulabilité
sanguine utilisés en cli-
nique).
PARIS Dact. In 4° 107 p.
Thèse Méd. Paris 1955
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1955

2

BLANCHOT Louis
Contribution à l'étude du
traitement des thromboses
rétiniennes par les anti-
coagulants. (Valeur des
tests de coagulabilité
sanguine utilisés en cli-
nique).
PARIS Dact. In 4° 107 p.
Thèse Méd. Paris 1955
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1955

3

BLANCHOT Louis
Contribution à l'étude du
traitement des thromboses
rétiniennes par les anti-
coagulants. (Valeur des
tests de coagulabilité
sanguine utilisés en cli-
nique).
PARIS Dact. In 4° 107 p.
Thèse Méd. Paris 1955
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1955

4

BLANCHOT Louis.
Contribution à l'étude du
traitement des thromboses
rétiniennes par les anti-
coagulants. (Valeur des
tests de coagulabilité
sanguine utilisés en cli-
nique).
PARIS Dact. In 4° 107 p.
Thèse Méd. Paris 1955
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1955

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BRINDEAU, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHEVASSU, CHIRAY
CLERC, DELBET, GOUGEROT (H.), GUILLAIN, HARVIER, LAUBRY, LEMAITRE,
LEMERRE, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MULON,
OLIVIER (E.), OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET
(membre de l'Institut)

ASSISTEUR..... Jean VERNE

I - PROFESSEURS

Anatomie.....	CORDIER (G.)
Anatomic Pathologique.....	DEJARUE (A.)
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports...	CHAULET-BERT (P.)
Biologie Médicale.....	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale.....	HUCUENIN (R.)
Carcinologie.....	OBERLING (C.)
Chimie médicale	N....
(Hôtel-Dieu.....	BROCQ (P.)
Cliniques (Broussais.....	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Chirurgicales (Salpêtrière.....	MONDOR (H.)
(Cochin.....	QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique.....	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de cardiologie.....	DONZELOT (E.)
Clinique de Chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)
Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire.....	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie.....	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de Puériculture.....	LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	DEGOS (R.)
Clinique des maladies du sang.....	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux.....	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants.....	DEBRE (R.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale.....	DELAY (J.)
Clinique gynécologique.....	FUNCK-BRENTANO (P.)
(Hôtel-Dieu	BENARD (H.)
Cliniques (Dichat.....	LAROCHE (G.)
Médicales (Cochin.....	MOREAU (R.)
(Broussais.....	DE GENNES (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique.....	JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique médicale propédeutique.....	PASTEUR-VALLÉRY-RADOT (L.)
Clinique Médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition.....	BOULIN (L.)

Clinique obstétricales	{ Tarnier.....	LANTUEJOUL (P)
	{ Maucellocque.....	LEVY-SOLAL (C)
	{ Port-Royal.....	LACOMME (M)
Clinique ophtalmologique.....		VELTER (D)
Clinique oto-rhino-laryngologique.....		AUBIN (A)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel).....		RICHEL (C)
Clinique psychiatrique infantile.....		HEUYER (C)
Clinique rhumatologique et sociale.....		COSTE (F)
Clinique stomatologique.....		DECHAUME (H)
Clinique thérapeutique chirurgicale.....		SENEQUE (J)
Clinique thérapeutique médicale.....		LEMAIRE (A)
Clinique urologique.....		FEY (B)
Embryologie.....		GIROUD (A)
Génétique.....		LAMY (M)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie.....		MOUQUIN (M)
Histologie.....		CHAMPY (C)
Hygiène et Clinique de première enfance.....		CATHALA (J)
Hygiène et Médecine préventive.....		JOANNON (C)
Médecine du travail.....		DESCILLE (H)
Médecine Légale.....		PEDELIEVRE (R)
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....		GAILLARD (H)
Pathologie chirurgicale.....		MENEGAUX (G)
Pathologie exotique.....		LAVIER (C)
Pathologie expérimentale et comparée.....		LENEGRE
Pathologie Humorale et immunologique expérimentale (Chaire à titre personnel).....		MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale.....		BARIETY (M)
Pathologie et thérapeutique générales.....		GARCIN (J)
Pédiatrie sociale.....		MARIE (J)
Pharmacologie et matière médicale.....		HAZARD (R)
Physico-Chimie médicale (Chaire à titre personnel).....		DOGNON (A)
Physiologie.....		BINET (L)
Physique médicale.....		STROHL (A)
Radiologie médicale.....		DESGREZ (H)
Technique chirurgicale.....		MOULONGUET (P)
Thérapeutique.....		TURPIN (R)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES et AGREGES

Anatomie.....	(DEBEYRE J DELMAS A Pr.s.ch. N...
Anatomie Pathologique.....	(GAUTHIER-VILLARS Mlle P. Pr.s.ch. BUSSEY F GOUYGOU C PASQUELLE R NEVOT A BOURLIERE F
Bactériologie.....	(ETTORI J Pr.s.ch. JAYLE M.F. Pr.s.Ch. SCHAPIRA G DUPERRAT F
Biologie Médicale.....	BULLIARD H Pr.s.ch. (COUJARD R N...
Chimie Médicale.....	
Dermato-Syphiligraphie.....	
Histologie.....	

Hydrologie.....	DEBRAY C
Hygiène.....	BOYER J
	(DEPARIS M
Médecine Légale et du Travail.....	DEROBERT L
	(GAULTIER M
	(HADENCQUE A
Neuro-Chirurgie.....	DAVID M
Neurologie	SEZE (S. de)
Obstétrique.....	GRASSET J
	(LEPAGE F
	(MAYER M
	(MERCIER R
	(MORIN M
	(RAVINA J
	(VARANDET J
Ophthalmologie.....	OFFRET C
	(DESVIGNES P
Orthopédie.....	
Oto-Rhino-Laryngologie.....	HALPHEN E Pr.s.ch
	(AUBRY M
	(MADURE R
Parasitologie.....	BRUMPT L
	(CHABAUD A
Pathologie chirurgicale.....	ABOULET F
	(BAUMANN J
	(GOSSET J
	(HUGUIER J
	(LAURENCE G
	(LEGER L
	(LORTAT-JACOB J
	(OLIVIER Cl
	(PADOVANI P
	(POILLEUX M
	(ROUX M
	(RUDLER (J.G.)
	(VERNE (J.M.)
Pathologie expérimentale.....	N....
Pathologie Médicale.....	BERNARD J
	(BOUDIN G
	(CASTAIGNE P
	(COMTE E
	(DECOURT J
	(DOMART A
	(DREYFUS Gilbert
	(FAUVERY R
	(HAMBURGER J
	(KOURILSKY R
	(LAMOTTE M
	(LAROCHES C
	(MILLIER P
	(PEQUIGNOT H
	(PERRAULT M
	(RAMBERT P
	(THIEFFRY St
	(TURIAF J
Pédiatrie	JOSEPH R
	(LAPLANE R
	(N.....

Pharmacologie.....	LEVY Mlle J. Pr.s.ch. (CHEYMOL J.H. Pr.s.ch.)
Physiologie.....	BARGETON D. Pr.s. ch. (PARROT J.L.)
Physique Médicale.....	DJOURNO A. Pr.s. ch. (COUGEROT L)
Pneumo-phthysologie.....	KREIS B
Psychiatrie.....	BARUK H
Psychiatrie infantile.....	MICHAUX L
Stomatologie.....	CERNEA (CHAPUT Mme A)
Thérapeutique.....	PERRAULT (chargé de l'enseignement)
Urologie.....	KUSS R

III - PROFESSEURS HONORAIRES
ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE
pour le service des Examens.

MM. BRINDEAU (A) (Obstétrique), CATELLIER (J) (Clinique Chirurgicale),
LE LORIER V (Obstétrique), VAUDESCAL (R) (Obstétrique).

IV - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM.

Clinique Chirurgicale.....	AMELINE A PATEL J SICARD A
Clinique Médicale.....	BROUET G CACHERA R HAGUENEAU M Pr.s.ch. MARCHAL G SOULIE E
Clinique Obstétricale.....	ECALLE G
Clinique Ophtalmologique.....	RENARD G
Clinique Urologique.....	COUVELAIRE R

Secrétaire Général de la Faculté.....	MOREL J
Secrétaire	Mlle CHAINTREUIL G

Conservateur, chargé de la direction.....	Docteur HAHN A
Conservateur.....	Mlle GOICHON
Bibliothécaires.....	Mlles DUMAITRE P, LE NOIR G, LESTIN F, QUIEVREUX E.

Par délibération en date du 9 Déc. 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leur auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MES BEAUX PARENTS

A MA FEMME

A MA FILLE

A MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A Monsieur le Professeur

V E L T E R

Professeur de la Chaire d'Ophtalmologie

à la Faculté de Médecine de Paris

Ophtalmologiste des Hôpitaux de Paris

Officier de la Légion d'Honneur

"Qui a bien voulu nous
faire l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

Hommages respectueux".

A N O T R E M A I T R E

Monsieur le Professeur Agrégé

G U Y O F F R E T

Ophtalmologiste des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

"Qui a bien voulu nous
inspirer le sujet de cette thèse.

Hommage de profonde recon-
naissance pour avoir guidé nos
premiers pas en ophtalmologie.
Ses enseignements et ses conseils
bienveillants ont toujours été
pour nous une source de progrès".

AU DOCTEUR MICHEL B A Y

Chef de Laboratoire à la Clinique Chirurgicale
de l'Hôpital Cochin.

"Dont les judicieux
conseils nous ont apporté
une aide précieuse.

Témoignage de notre
reconnaissance."

CONTRIBUTION A L' ETUDE

DU TRAITEMENT DES THROMBOSES RETINIENNES

PAR LES ANTICOAGULANTS.

(Valeur des tests de coagulabilité sanguine utilisés en clinique)

- INTRODUCTION -

Le traitement et la prévention de la thrombose des vaisseaux centraux de la rétine sont toujours d'actualité, d'autant plus qu'à l'heure actuelle, de nouveaux progrès ont permis en Pathologie générale de traiter les thromboses vasculaires avec succès.

Nous allons étudier l'emploi des substances anticoagulantes dans les thromboses rétiniennes.

Rappelons tout de suite, que lorsqu'un phénomène touche la circulation, il faut toujours considérer que trois ordres de facteurs entrent en jeu et doivent donc être traités :

- la perméabilité du vaisseau,
- la tonicité, assurant les modifications du calibre,
- enfin, la fluidité et l'état de coagulabilité du sang circulant.

Depuis fort longtemps la thérapeutique cherche à modifier les deux premiers facteurs, mais la multiplicité des médications existantes montre clairement leurs imperfections. L'apparition des anticoagulants a permis de réaliser un progrès certain, à condition d'être associés au traitement de chacun des facteurs jouant un rôle dans la genèse des Thromboses.

- P L A N -

Au cours de cet exposé , nous étudierons successivement :

- Dans la première partie :

- . Les bases statistiques et physiopathologiques justifiant l'emploi des anticoagulants dans les thromboses rétiniennes :

1°- Etudes statistiques.

2°- Physiopathologie des thromboses :

= facteur circulatoire,

= facteur pariétal,

= hypercoagulabilité sanguine

rappel du mécanisme de la coagulation.

- Dans la deuxième partie :

- . Les divers anticoagulants. Leur emploi dans quelques cas de thromboses des vaisseaux rétiniens .:

1°- 1°Héparine :

= ses propriétés in vitro et in vivo,

= emploi clinique,

= Accidents observés,

Présentation de deux cas traités par l'héparine.

2°- Le_Dicoumarol

3°- Le_Tromexane

= ses propriétés,

= emploi clinique,

= accidents observés.

Présentation de deux observations.

Un exemple d'accident.

4°- Association Héparine-Tromexane.

Trois observations.

- Dans la troisième partie :

- . Les tests permettant de contrôler l'action des anticoagulants, valeur des différentes méthodes :

1°- Le temps de coagulation.

2°- Le temps de Howel

3°- Méthodes diverses,

4°- Dosage de la prothrombine : son principe, sa technique. Les résultats obtenus dans nos cas.

5°- Le test de Takats ou test de tolérance à l'héparine in vivo.

6°- Le test de tolérance à l'héparine in vitro :

= technique de Waugh et Ruddick,

= technique de Soulier

= interprétation des tests

= étude des résultats obtenus chez six de nos malades atteints de thrombose des vaisseaux centraux.

= valeur de ce test dans la conduite d'un traitement anticoagulant.

7°- Le test à l'Hirudex :

= technique d'après Bay

= interprétation

= étude des résultats obtenus chez dix malades suivis par cette méthode

= valeur de ce test comme contrôle d'un traitement anticoagulant.

- Conclusion : Résultats cliniques obtenus par le traitement anticoagulant.

- Bibliographie.

- P R E M I E R E P A R T I E -

BASES STATISTIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES

JUSTIFIANT L'EMPLOI DES ANTICOAGULANTS

DANS LES THROMBOSES FETINIENNES.

Depuis plusieurs années déjà le traitement et le pronostic des thromboses vasculaires se sont trouvés profondément modifiés par l'emploi massif des anticoagulants. Quelques résultats obtenus en pathologie générale suffiront à nous en convaincre.

En 1944 JORPES traite par l'Héparine 657 malades atteints de phlébite et constata l'absence de toute complication thrombo-embolique.

En 1946 BAUER & ZILLIAMS constatèrent chez les phlébitiques traités par l'héparine un abaissement de la mortalité de 18% à 1% avec une disparition complète des séquelles postphlébitiques.

En 1946 également WRIGHT étudie 600 cas d'infarctus du myocarde :

- 368 malades furent traités par les méthodes classiques,
- 462 malades furent traités par les anticoagulants (héparine, dicoumarol). Il obtint alors dans ces derniers cas :

9% de guérison et une baisse de la mortalité globale de 24% à 15%.

En 1949 Ch. BOURDE à Marseille publie 55 cas de phlébites traités par l'héparine et le tromexane et obtint :

80% de succès - 20% d'échecs.

En 1951 LIAN et ses collaborateurs donnent les résultats obtenus chez 80 malades traités par le trome-xane et répartis comme suit :

- 40 phlébites :

- . 18 phlébothromboses : 94% de succès
- . 22 thrombophlébites : 95% de succès

- 29 embolies :

- . 2 artérielles : 50% de succès
- . 13 pulmonaires : 95% de succès
- . 14 maladies thrombo-santes à répétition : 100% de succès

- 11 infarctus du myocarde : 72% de succès.

Au total 80% de résultats positifs.

Ces quelques statistiques suffisent à expliquer pourquoi la thérapeutique anticoagulante méritait d'être essayée dans les thromboses rétinienne.

Un rappel physiopathologique semble maintenant être nécessaire pour comprendre le mode d'action des anticoagulants.

PHYSIOPATHOLOGIE :

Etudiée depuis bien longtemps, la physiopathologie, à l'heure actuelle, peut être exposée ainsi :

On distingue deux formes de thromboses :

- La phlébothrombose ou maladie thrombo-embolique :

la veine est partiellement oblitérée par un caillot qui flotte dans le courant sanguin, sans qu'il existe de lésions pariétales.

- La thrombo-phlébite :

où la veine est totalement oblitérée par un caillot fortement amarré à la paroi veineuse.

Reste à étudier le mécanisme de la formation de ces caillots . Normalement le sang ne coagule pas dans la lumière vasculaire, mais si la circulation sanguine se trouve modifiée :

= soit par la production d'une stase veineuse
(facteur circulatoire)

= soit par une lésion de l'endothélium
(facteur pariétal)

= soit par l'apparition d'une hypercoagulabilité
sanguine,

un caillot va se constituer et entraîner des accidents vasculaires.

Etudions successivement ces trois ordres de facteurs générateurs de thromboses :

- Le facteur circulatoire :

Ce serait le plus important pour VIRCHOW qui lui donnait dès 1845 la première place dans la genèse des thromboses.

La lésion pariétale, pour cet auteur, était toujours secondaire à la présence du caillot dans le vaisseau. De fait les thromboses apparaissent de préférence chez les grands insuffisants cardiaques, drainant mal leur système veineux, chez les opérés et les accouchées dont l'immobilité favorise la stagnation du sang dans les membres ; chez les sujets ayant une viscosité sanguine élevée donc une vitesse circulatoire fortement diminuée.

La conséquence capitale de cette stase est d'entraîner une anoxie tissulaire qui engendre une hypercoagulabilité sanguine.

- Le facteur pariétal :

intervient également et serait capital pour certains auteurs comme CRUVEILHIER, BAUMGARTEN. Les expériences d'EBERTH et de SCHIMMELBUSCH prouvent, en effet, qu'au niveau du caillot il existe toujours une lésion pariétale, réduite au minimum à une desquamation endothéliale.

Si on provoque expérimentalement un ralentissement de la vitesse circulatoire, ce ralentissement entraîne la margination des leucocytes et des plaquettes.

Si la vitesse circulatoire est encore plus réduite, la stase s'installe, les plaquettes cheminent tout contre la paroi où elles adhèrent au niveau d'une lésion pariétale (piqûre de l'endoveine par exemple).

Les plaquettes forment d'abord une masse improprement appelée caillot blanc parce qu'elle ne contient ni fibrine, ni globules.

Si cette stase persiste, la congutination des plaquettes augmente, créant peu à peu un bourgeon qui saille dans le vaisseau et où viennent se déposer successivement la fibrine et les globules. Le thrombus est alors constitué.

L'étiologie des lésions pariétales peut être :

- . infectieuse (dépôt microbien au niveau de l'endoveine).
- . toxi-infectieuse,
- . toxique (résorption des protéines désintégrées pour LERICHE).
- . nerveuse : le spasme est toujours en cause quelle que soit l'étiologie.
- . anaphylactique : décharge d'histamine.

- L'hypercoagulabilité :

c'est ce dernier facteur qui nous intéresse plus particulièrement .

Voici tout d'abord un rappel aussi succinct que possible des phénomènes de la coagulation.

La coagulation est, pour plus de commodités divisée en deux temps :

Premier temps : Formation de la thrombine.
=====

La thrombine ne peut exister sous cette forme dans le sang circulant sous peine de coagulation intravasculaire. On ne trouve donc que les éléments capables par leurs combinaisons de former la thrombine. Ce sont :

- 1°- la prothrombine euglobuline du type bêta, substance extra-cellulaire du plasma et de la lymphe, dont la production par le foie est sous la dépendance de la

vitamine K ,

liposoluble, trouvée dans la nourriture végétale et la flore intestinale, absolument indispensable à la formation de la

prothrombine et partant à la coagulation.

Donc des substances à action antivitamine K comme le Dicoumarol empêchant la coagulation de se faire.

2°- la thrombokinase ou thromboplastine, phospholipide intracellulaire, libérée uniquement par lésions des cellules de l'organisme et des plaquettes sanguines. Indispensable à la coagulation.

3°- Le calcium ionisé agissant comme catalyseur.

4°- D'autres facteurs plus récents tels que :

- le facteur V d'OWREN ou accélélerine,
- le facteur labile de QUICK ou proaccélélerine,
- la proconvertine.

:-----:
: Prothrombine + Thromboplastine = Thrombine :
: + vit. K + Ca :
:-----:

Substances inhibitrices du premier temps :

1- l'antithrombokinase :

substance lipidique à propriétés voisines de l'héparine

2- l'antithrombine :

(en cas de thrombose son taux est diminué)

3- l'héparine douée de trois actions :

- . antithrombokinase,
- . antithrombine,
- . antiprothrombine.

Deuxième temps :

=====

- Il aboutit à la formation de la fibrine
- La fibrine est formée par l'action de la thrombine sur le fibrinogène. Il existe dans le plasma à raison de 0,3 g% et est formé au niveau du sys-

tème réticulo-endothélial du foie et de la moelle osseuse.

:-----: :
: Thrombine + Fibrinogène = Fibrine : :
:-----: :

La formation du caillot est suivie par sa rétraction :

Ainsi la fluidité du sang est maintenue par un équilibre entre accélérateurs et inhibiteurs.

Toute cause intervenant en augmentant l'activité des accélérateurs pourra provoquer la coagulation intravasculaire, que ce soient :

- une cause locale :

- . attritions tissulaires, inflammation, traumatismes qui libèrent la thromboplastine intracellulaire.
- . l'hyperplaquettose, l'hypercytose, la diminution de la fluidité du plasma, la chute de l'antithrombine.

- une cause générale telle que :

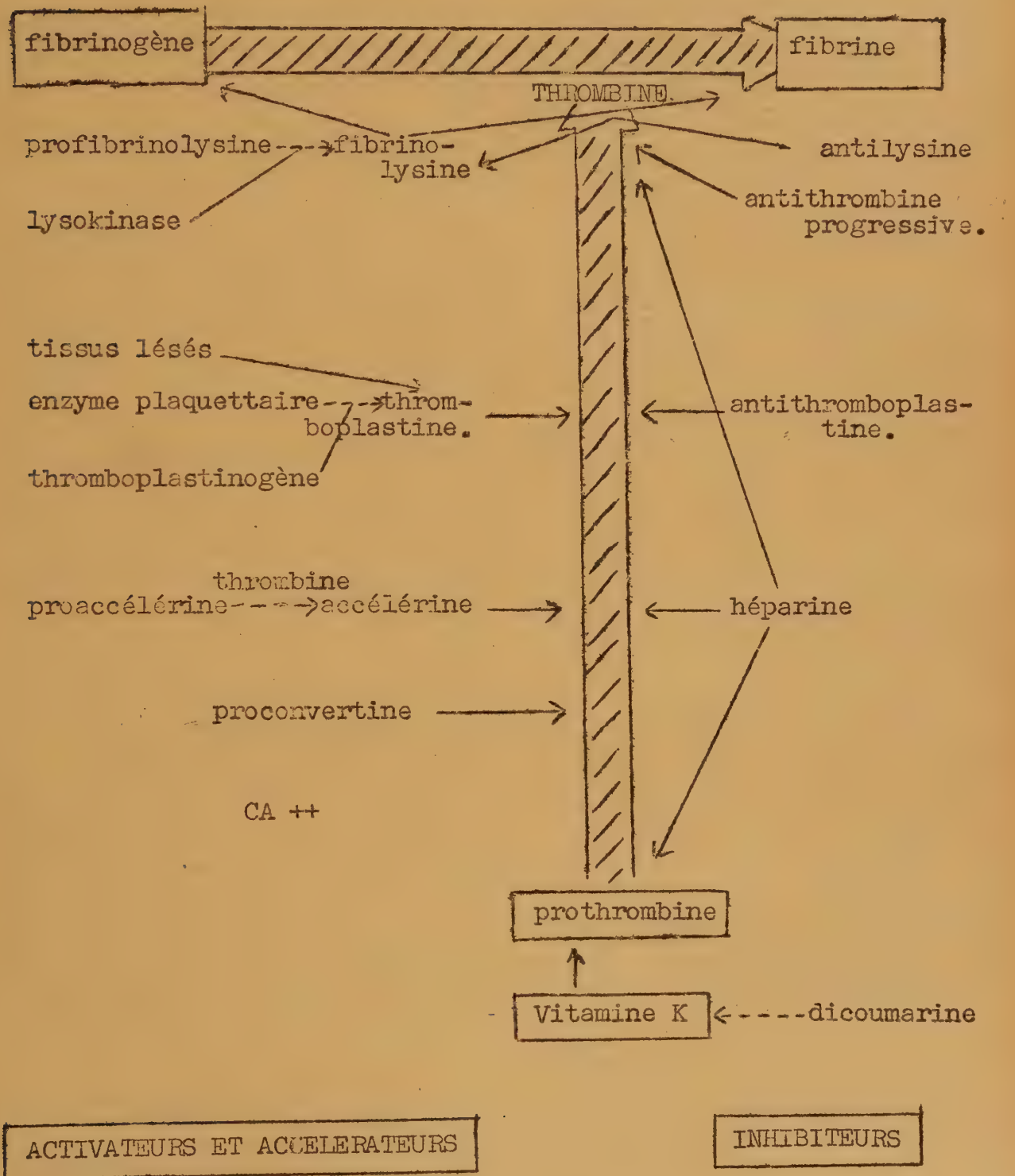
- . hypercoagulabilité secondaire à une hémorragie massive,
- . suppuration libérant de la thromboplastine,
- . médicaments thrombogènes : digitaline, ouabaïne, antibiotiques.
- . anoxie chirurgicale, déshydratation, cachexie.

Conclusion :

Ainsi le rôle des anticoagulants apparaît déjà.

L'organisme possède un anticoagulant physiologique, l'héparine, qui est sécrétée en quantité insuffisante dans les thromboses, où il existe un déséquilibre important entre les inhibiteurs et les accélérateurs. D'où nécessité d'un apport exogène d'anticoagulant.

SCHEMA DE LA COAGULATION D'APRES TZANK ET SOULIER



- DEUXIEME PARTIE -

LES DIVERS ANTICOAGULANTS

LEUR EMPLOI DANS QUELQUES CAS DE THROMBOSES RETINIENNES

Le tableau clinique de la thrombose des vaisseaux centraux de la rétine est beaucoup trop connu pour qu'il soit nécessaire d'en donner ici une description. La thérapeutique de cette affection rétinienne retiendra donc d'emblée notre attention.

Avant l'ère des anticoagulants : les médications employées étaient de divers ordres. On luttait contre les thromboses de deux façons :

- par des thérapeutiques anti-infectieuses à base d'urotropine, d'iodaseptine, et plus récemment de sulfamides et de pénicilline. Mais ces médications n'ont pas donné de résultats satisfaisants employées seules.
- par des thérapeutiques vasculaires, celles-ci sont d'ailleurs toujours d'actualité et doivent être employées systématiquement avec le traitement anticoagulant. Elles sont de deux types :

- . antispasmodiques d'une part,
- . modificatrices de la perméabilité capillaire d'autre part.

La médication vasculaire constituait déjà un grand progrès, mais était impuissante, utilisée seule, à modifier les troubles sanguins. La découverte des anticoagulants permit d'agir sur les modifications de la crase sanguine.

LES ANTICOAGULANTS .

- L'HEPARINE est le premier des anticoagulants connus, extraits puis employés en thérapeutique. C'est une substance du groupe des mucopolysaccharides, utilisée en pratique sous forme d'un sel de sodium parfaitement soluble dans l'eau.

Les propriétés de l'héparine sont multiples, mais celle qui nous intéresse le plus ici est son :

action anticoagulante ou antithrombose.

= In vitro cette action s'exerce sur les deux phases de la coagulation :

- . Elle empêche la formation de prothrombine,
- . Elle possède une action antithrombique très importante qui la fait considérer comme l'antithrombine physiologique.

Elle s'oppose aussi à l'agglutination des plaquettes, phénomène capital de la phase initiale de la thrombose, et empêche le "Sludging" des hématies, c'est-à-dire l'amas irrégulier des globules rouges dans les capillaires.

= In vivo, l'action anticoagulante de l'héparine se manifeste par un allongement du temps de coagulation.

Dans l'organisme, quand une thrombose se constitue, une certaine quantité d'héparine est mise en circulation, mais à un taux en règle insuffisant pour combattre l'hypercoagulabilité.

En dehors du rôle joué par l'héparine sur la coagulation sanguine, de nombreuses propriétés ont été découvertes.

Rappelons-les brièvement : Citons notamment :

- . son action lipotrophe :

l'héparine détruit les grosses molécules protido-lipidiques. Cette désintégration des molécules aurait comme traduction clinique la disparition des phénomènes douloureux accompagnant les processus thrombotiques.

- . une action hyperhémiante
- . une action hypotensive,
- . une action anti-exsudative. par augmentation de la tension osmotique des protéines endovasculaires,
- . une action anti-anaphylactique, qui serait la conséquence de l'effet de "Sludging",
- . une action inhibitrice sur la croissance cellulaire,
- . une action bactéricide à la concentration de 1%.

Ces diverses actions s'expliqueraient par l'effet de l'héparine sur les molécules protidiques et protido-lipidiques .

En conclusion : l'héparine entraîne un remaniement de l'agencement moléculaire de tous les protides, empêchant les molécules de fibrinogène de se rassembler en caillots, empêchant également le rassemblement des plaquettes et le "sludging" des hématies. Cette action très générale a été appelée, par DONZELOT & KAUFMANN, action de dispersion. Elle serait due à une très forte charge électro-négative.

Emploi clinique :

A l'heure actuelle l'héparine n'est guère utilisée seule comme thérapeutique anticoagulante, on tend de plus en plus à lui substituer les anticoagulants de synthèse. Nous n'avons donc que peu de cas de thrombose des vaisseaux rétinéens traités par cette seule médication. Nous allons cependant indiquer la façon dont nous avons conduit un traitement héparinique chez deux de nos malades.

Voici d'abord quelques rappels pratiques :

- l'action de l'héparine est immédiate, mais de courte durée.

D'après les études de J.P. SOULIER et de Melle Le BOLLOCH, son maximum d'effet anticoagulant se situe quinze minutes après l'injection intraveineuse pour une dose de 0,100 grammes , et ne dépasse pas quatre heures.

Cette brièveté d'action s'explique de trois façons :

: destruction par l'héparinase,

: inactivation par les substances throm-
boplastiques,

: excrétion urinaire, mise en évidence
une demi-heure après l'injection
intra-veineuse.

Ces remarques expliquent donc la nécessité
de répéter au cours de la journée l'administration
d'héparine pour obtenir une action anticoagulante
continue.

- La voie d'administration, la plus couramment utilisée,
est la voie intra-veineuse. Les solutions d'héparine,
utilisées dans le commerce contiennent 0,050 gramme
par centimètre cube, soit 500 unités.

La voie intra-veineuse est la plus active,
mais nécessite des ponctions répétées, aussi cer-
tains praticiens emploient-ils la perfusion continue;
la dose de 24 heures est alors diluée dans la quan-
tité minimum de sérum (500 cc. pour 12 heures),
pour que l'organisme ne soit pas surchargé en liquide.

L'introduction continue de l'héparine en-
traîne une hypocoagulabilité fixe mais en raison de
la lenteur de l'administration est difficilement
acceptée par les malades atteints de thrombose des
vaisseaux centraux de la rétine.

Les cas que nous rapportons ici ont été
traités par la méthode des injections intra-veineu-
ses.

A titre d'exemple, voici maintenant le détail de deux observa-
tions de malades traités par l'héparine :

1ère observation :

Madame Ver.... Simone, âgée de 24 ans, vient consulter le
docteur CFFRET, à l'hôpital Cochin, pour trouble vi-
suel de l'œil droit, apparu huit jours auparavant.

Aux dires de la malade le début fut très brutal et s'ob-
jectiva par une sensation de corps étranger dans
l'œil droit le 8 mars 1952 à onze heures du matin.

Le 15 Mars à l'examen pratiqué dans le service :
l'acuité visuelle du côté droit est inférieure à 1/10,
le champ visuel étudié au périmètre, met en évidence
un scotome affleurant le point de fixation.

Le fond d'œil examiné après dilatation, présente des

hémorragies le long des trajets veineux avoisinant des plaques d'ischémie. Les lésions sont disséminées sur toute la rétine, ce qui est en faveur d'une thrombose de la veine centrale, dont le diagnostic est posé. La macula seule est respectée .

A gauche, l'acuité visuelle est de 10/10 sans correction et , le fond d'oeil, examiné après dilatation est normal.

Les antécédents de la malade sont normaux : accouchement normal deux mois auparavant, suites de couches sans incidents.

Le 17 Mars on décide d'entreprendre un traitement par l'héparine.

Les dosages pratiqués révèlent en effet un taux de prothrombine à 100%. Un test de tolérance à l'héparine en isocoagulabilité.

Le 18 Mars la malade reçoit 0,300 g. d'héparine à raison de 4 injections intra-veineuses de 0,075 g.

Les 19, 20, 21, 22 Mars la malade reçoit également 0,300 g. d'héparine quotidiennement.

Le 22 Mars la malade avait donc reçu au total 1,500 g. d'héparine. L'examen pratiqué à cette date montre :

à droite : une acuité visuelle de 8/10. Au fond d'oeil les hémorragies sont déjà moins étendues et moins rouges, les exsudats s'atténuent. Le scotome demeure toujours aussi étendu au champ visuel.

Le 31 Mars la vision du côté droit est de 8/10, tandis qu'au fond d'oeil les hémorragies ont pratiquement disparu, les vaisseaux sont devenus normaux, seul un reflet rougeâtre de la moitié inférieure de la macula persiste. Le scotome reste inchangé.

Conclusion :

En raison du jeune âge de la malade le traitement héparinique a été intensif, mais la récupération rapide de la fonction visuelle a permis de ne pas le prolonger au-delà de cinq jours. Par ailleurs les vaisseaux de cette malade encore indemnes d'artériosclérose, n'ont pas rendu nécessaire la prescription d'antispasmodiques ou de vitamine P.

Voici, brièvement résumée dans un tableau, l'observation :

<u>chronologie</u>	<u>Traitement</u>	<u>Taux de pro-</u> <u>thrombine.</u>	<u>Tests</u>	<u>Résultats cli-</u> <u>niques.</u>
8 Mars 1952				Début des troubles
15 Mars				VOD : 1/10 VOG : 10/10 FOD : thrombose de veine cen- trale.
17 Mars	héparine	100%	isocoa- gula bi- lité hépari- ne.	
18 Mars	0,300g.			
19 Mars	0,300g.			
20 Mars	0,300g.			
21 Mars	0,300g.			
22 Mars	0,300g.			VOD : 8/10 VOG : 10/10 FOD : régression presque totale des hémorra- gies.
31 Mars				idem.

2ème Observation :

Madame Cor..., âgée de 55 ans, consulte à l'hôpital Foch, pour trouble de la vision le 12 janvier 1951.

Ce trouble visuel était apparu trois semaines auparavant et avait débuté par la vision d'étoiles de toutes les couleurs, bientôt suivie par une baisse marquée de l'acuité visuelle du côté droit.

A l'examen pratiqué le 12 janvier on note :

- à droite une acuité visuelle de 2/10.

Les réflexes photo-moteur et le tonus sont normaux.

Au fond d'oeil, après dilatation : des hémorragies péri-papillaires en flammèches, un oedème de la moitié temporale de la papille dont la moitié nasale a un aspect grisâtre. Les anses veineuses péripapillaires sont extrêmement turgescents, les veines afférentes ont le même aspect. Cet ensemble de signes évoque tout à fait le tableau d'une thrombose de la veine centrale à son début.

- à gauche l'acuité est de 10/10 . Le fond d'oeil absolument normal.

Des examens de laboratoire sont immédiatement demandés.

Le 12 Janvier le taux de prothrombine est à 42%.

En dépit de ce taux très bas au départ, on institue d'emblée un traitement par l'héparine chez la malade que l'on hospitalise.

La malade reçoit ainsi :

Le 12 Janvier : 0,600 g. d'héparine.

Les 13-14 Janvier : 0,300 g. "

Le 15 Janvier le taux de prothrombine est tombé à 14% .
On continue cependant l'héparine.

Les 15,16,17 Janvier la malade a 0,300 g. d'héparine par jour.

Le 18 Janvier on augmente la dose d'héparine à 0,400 g.

L'examen pratiqué le 18 Janvier révèle :

à droite : une acuité visuelle nettement améliorée et passée de 2/10 à 6/10, une régression des hémorragies.

Devant ces résultats encourageants, on décide de poursuivre le traitement encore, et la malade reçoit successivement :

le 19 Janvier 0,500 g. d'héparine

le 20 janvier 0,400 g. "

Le 21 janvier 0,350 g. "

Le 22 janvier 0,100 g. "

Le traitement est ensuite interrompu. Parallèlement à ce traitement anticoagulant, la malade a pris chaque jour trois comprimés de solurutine. La solurutine fut d'ailleurs continuée pendant trois mois.

L'examen oculaire en date du 22 janvier ne montrait pas d'autres modifications : l'acuité visuelle restait à 6/10 à droite et à 10/10 à gauche, tandis qu'au fond d'oeil les hémorragies continuaient à régresser.

La malade sort de l'hôpital le 23 janvier 1951. (Habitant la province elle n'est pas revenue consulter à l'hôpital Foch).

Conclusion :

D'une durée de dix jours, le traitement héparinique a été intensif au début, puis progressivement décroissant les derniers jours. Associé dès le début à la solurutine il a permis d'agir simultanément sur les vaisseaux et le sang et de provoquer une récupération clinique très précoce.

<u>Chronologie</u>	<u>Traitement</u>	<u>Taux de pro-thrombine</u>	<u>Tests</u>	<u>Résultats cliniques.</u>
20.12.50				Trouble visuel
12.1.51	héparine + solurutine comprimés 0,600; 3 g.	42%		VOD : 2/10 VOG : 10/10 FOD : thrombose de la veine centrale
13.1.51	0,300; "			
14.1.51	0,300; "			
15.1.51	0,300; "	14%		
16.1.51	0,300; "			
17.1.51	0,300; "			
18.1.51	0,400; "			VOD : 6/10 VOG : 10/10 FOD : régression des hémorragies.
19.1.51	0,500; "			
20.1.51	0,400; "			
21.1.51	0,350; "			
22.1.51	0,100; "			VOD : 6/10 VOG : 10/10 FOD : les hémorra- gies ont régressé.
23.1.51	Arrêt de l'héparine Solurutine 3 mois.			

Conclusion :

Au début d'un traitement anticoagulant, la dose journalière d'héparine est comprise entre 350 et 600 milligrammes. Schématiquement la posologie peut se répartir comme suit :

0,300 g. à 0,600 g. le premier jour,

0,300 g. à 0,400 g. le deuxième jour

0,200 g. à 0,300 g. le troisième jour ainsi que les jours suivants.

Les doses sont réparties en quatre injections quotidiennes, mais répétons-le ces doses et la durée d'un tel traitement sont uniquement fonction des résultats hématologiques et fonctionnels.

Les Accidents :

Au cours d'un traitement héparinique, ils peuvent exister, bien que l'héparine soit dénuée de toxicité, même à doses élevées. Des hémorragies peuvent survenir, il suffit dans la plupart des cas de suspendre le traitement pour arrêter l'hémorragie.

Notons cependant la nécessité dans les hémorragies importantes, de pratiquer une injection intraveineuse de protamine, antidote par excellence de l'héparine.

- LE DICOUMAROL :

A côté de l'héparine, anticoagulant physiologique, des anticoagulants de synthèse ont été employés. Parmi ceux-ci, le premier en date est le Dicoumarol ou antivitamine K. Son point d'attaque sur la coagulation du sang serait le stade prothrombine, supprimant donc la formation de la thrombine dans le foie.

Cet anticoagulant présente des inconvénients :

- temps de latence important, 48 heures
- action prolongée : huit à dix jours rendant les effets du traitement difficilement contrôlables.

Le dicoumarol n'est donc plus employé à l'heure actuelle, il a été avantageusement remplacé par le tromexane.

- LE TROMEXANE :

C'est également un produit de synthèse. Le thromexane ou acide mono-dioxy-coumarinyl acétique présente de nombreux avantages .

- . Il est actif per os,
- . Son action commence à se faire sentir dès la troisième heure (le taux de prothrombine s'abaisse de 10 à 15%) et est maxima la vingt quatrième heure.
- . Son action anticoagulante est brève : quarante huit heures.
- . Son élimination rapide.

Son emploi est donc facile puisqu'à la rapidité d'action s'allie l'absence de danger d'accumulation.

Il existe cependant quelques dangers. Si chez un sujet sain les inconvénients du tromexane sont très réduits, il n'en est pas de même chez des sujets ayant une déficience hépatique.

En effet chez un homme sain, le taux de prothrombine baisse en quelques heures et redevient normal en quelques jours.

Chez un malade atteint d'hépatite infectieuse la chute du taux de prothrombine bien que plus importante reste réversible dans les mêmes délais que précédemment.

Chez un sujet atteint de cirrhose, la chute du taux de prothrombine est extrêmement brutale, parfois inférieure à 10%, et le retour à la normale est beaucoup plus tardif (14 jours et plus).

Ces quelques exemples indiquent déjà clairement la nécessité de suivre de très près , par les examens de laboratoire, les malades traités par le tromexane. Mais avant d'entreprendre un tel traitement, il faut s'être assuré de l'état de nutrition du malade, de sa température, avoir recherché l'existence de purpura et de pétéchies.

Traitement :

La plupart de nos thromboses rétiniennes ont été soignées à l'aide du tromexane, le traitement

d'attaque est, toujours, ou peu s'en faut, le même, les différences de posologie ne se rencontrent qu'en cours de traitement et ne sont imputables qu'aux réactions individuelles de chaque sujet.

Nous développerons ces dernières considérations dans la troisième partie de ce travail. Nous nous contenterons pour l'instant de donner deux des exemples les plus typiques parmi nos observations.

3ème observation :

Monsieur CHA.... Henri, âgé de 70 ans, se présente le 12 Janvier 1954 à la consultation d'ophtalmologie de l'hôpital Cochin, pour une baisse rapide de l'acuité visuelle de son oeil gauche .

Cette diminution de l'acuité survenue le 6 janvier au réveil s'objectiva par une sensation de toile d'araignée, et par une impossibilité de lire.

L'acuité visuelle du côté droit est réduite à 1/20 depuis de longues années, en raison de la pénétration d'un corps étranger dans l'oeil. De ce côté les traces du projectile sont facilement retrouvées à l'examen à la lampe à fente qui permet de constater l'existence de taies cornéennes, de précipités des scémétiques, de synéchies postérieures associés à une cataracte nucléaire.

Du côté gauche :

- l'acuité visuelle après correction est de 3/10
- l'examen du segment antérieur est normal
- le tonus oculaire est de 12/7,5 au Schiotz.
- le fond d'oeil, examiné après dilatation, présente une papille oedématisée, des hémorragies en flammèches à la surface et autour de la papille. Les artères sont légèrement dilatées mais leur calibre est régulier. Les veines sont congestionnées et tortueuses. La veine nasale inférieure est interrompue à deux diamètres papillaires, au niveau du croisement artériel : des hémorragies et des exsudats s'étendent de ce croisement jusqu'à la périphérie. La

macula est normale, mais surmontée d'un exsudat ovalaire. Des hémorragies ponctiformes et arrondies occupent la totalité du fond d'oeil.

Il s'agit d'une thrombose de la veine nasale inférieure gauche.

Les examens de laboratoire pratiqués immédiatement donnaient les résultats que voici :

- . taux de prothrombine : 100%
- . test de tolérance à l'héparine : isocoagulabilité.

Le traitement prescrit se répartit comme suit :

- . quatre comprimés par jour de solurutine aminophylline-phénobarbital, trois semaines par mois.
- . tromexane : 2 comprimés pendant 48 heures,
: 1 comprimé pendant 4 jours.

Le 18 Janvier 1954 de nouveaux dosages pratiqués révèlent un taux de prothrombine à 78%, un test de tolérance à l'hirudex en hypocoagulabilité de 6'30". On décide alors de poursuivre la tromexane à la dose de 1/2 comprimé par jour pendant quatre semaines.

Le 2 février l'acuité visuelle est à 3/10 à gauche après correction, mais le fond d'oeil demeure sans changement.

Le 9 février l'acuité visuelle est à 7/10 mais le fond d'oeil ne se modifie toujours pas.

Le 16 février le taux de prothrombine étant à 30% et le test à l'hirudex montrant une hypocoagulabilité de 7', on décide de suspendre le traitement anticoagulant, mais on continue la solurutine. Le malade doit revenir consulter régulièrement.

Le 2 mars l'acuité visuelle est à 8/10 après correction.

Le 16 mars la vision est de 9/10, mais en dépit de cette notable amélioration fonctionnelle, le fond d'oeil reste identique.

On prescrit un traitement à base de solurutine à raison de 15 jours par mois, pour une durée de trois mois.

En Juillet le malade subit un nouvel examen qui ne décèle aucun changement de l'acuité visuelle ni du fond d'oeil.

Le 25 septembre un nouveau bilan clinique est fait et l'on constate que :

- l'acuité visuelle est toujours de l'ordre de 9/10
- le fond d'oeil est absolument normal, les hémorragies ont complètement disparu sans laisser de cicatrices ; seul dans un secteur de la rétine, le réseau choroidien demeure plus visible que normalement..

Le malade est revu encore en février 1955 , soit un an après la guérison clinique de la thrombose, l'acuité visuelle du côté droit est toujours de 10/10 et le fond d'oeil parfaitement normal.

Conclusion :

Chez ce monophthalme la mise en oeuvre précoce, intensive du traitement par le tromexane a permis de stopper rapidement l'évolution de la thrombose. Mais le résultat clinique excellent que l'on obtient est dû à la durée de la thérapeutique anticoagulante (un mois) et à sa mise en oeuvre précoce.

Un tableau récapitulatif nous permettra de mieux mettre en évidence les modalités de ce traitement.

(ci-contre).

<u>Chronologie</u>	<u>Traitement</u>	<u>Taux de pro-thrombine</u>	<u>Tests</u>	<u>Résultats cliniques</u>
6 jan.1954				Début des troubles.
12 janvier	Solurutine + tromexane 2 comprimés	100%	isocoagulabilité (héparine)	VOD : 1/20 VOG : 3/10 FOG : thrombose de la veine nasale inférieure
13 j "	2 "			
14 "	1 "			
15 "	1 "			
16 "	1 "			
17 "	1 "			
18 "	1/2 "	78%	Hypo 6'30 (hirudex)	
au 21 "	↑ ↓			
au 2 fèv.				VOD 1/20 VOG 3/10 FOG : idem
au 9 fèv.				VOD 1/20 VOG 7/10 FOG : idem
au 16 fèv.	arrêt tromexane. Solurutine continuée.	30%	hypo 7' (hirudex)	
2 mars				VOD 1/20 VOG 8/10
16 mars				VOD 1/20 VOG 9/10
juillet				idem
25 septemb.				VOD 1/20 VOG 9/10 FOG guérison de la thrombose. Aucune trace d'hémorragies.
février 55				VOD 1/20 VOG 10/10 FOG : normal.

4ème observation :

Madame Mau... Marthe , âgée de 44 ans vient consulter le 25 novembre 1954 dans le service d'ophtalmologie de Cochin pour brouillard visuel.

A l'examen pratiqué ce jour, on note :

- une acuité visuelle de 9/10 à droite et de 8/10 à gauche après correction.
- au fond d'oeil gauche on découvre l'existence d'une thrombose de la veine temporale supérieure noyée dans une grande plaque hémorragique. Par ailleurs les artères sont grêles et il existe quelques signes du croisement. Le fond d'oeil est normal à droite.

Le 26 novembre la malade ayant un taux de prothrombine à 100% et un test à l'hirudex en hypercoagulabilité de 4' on commence un traitement d'épreuve par le tromexane à raison de :

- 2 comprimés le premier jour,
- 1 comprimé le 27 novembre,
- 1 comprimé le 28 novembre,
- 1/2 comprimé du 29 novembre au 13 décembre.

Le 13 décembre l'examen oculaire permet de constater que :

- la vision est de 10/10 à droite et de 9/10 à gauche après correction.
- les hémorragies commencent à régresser et diminuent d'épaisseur à gauche.

Le taux de prothrombine est de 72% , le test à l'hirudex est en hypocoagulabilité de 30".

La malade prétend avoir eu une crise d'urticaire provoquée par le tromexane , mais les dosages de laboratoire marquant encore une tendance très nette à l'hypercoagulabilité on décide de continuer les anticoagulants mais sans augmenter les doses. Elle reçoit ainsi 1/2 comprimé de tromexane par jour pendant 3 semaines.

Le 7 janvier 1955 la malade est de nouveau examinée :

- sa vision est de 10/10 de chaque côté,
- les hémorragies du fond d'oeil gauche ont bien

régressé, seules persistent quelques petites hémorragies au voisinage de la papille, à sept heures, sur une longueur d'un demi-diamètre papillaire.

Devant les résultats fonctionnel et physique très satisfaisants on décide d'interrompre le tromexane, et la malade est alors traitée par le Rutascol, le largactyl et l'Epanal.

Le 1er Février la malade est revue dans le service d'ophtalmologie pour une crise d'urticaire que l'on fait céder par le phénergan.

Le 8 mars l'état de Madame Ma.... demeurait toujours aussi satisfaisant. L'acuité visuelle était de 10/10 de chaque côté, tandis qu'au fond d'oeil les hémorragies avaient disparu, et que le tronc de la veine temporale supérieure était reperméabilisé.

Conclusion :

Cette observation assez voisine de la précédente tant par la posologie employée que par les résultats obtenus, confirme la nécessité d'un traitement par le tromexane intensif au début, puis plus faible mais poursuivi assez longtemps pour obtenir une hypocoagulabilité suffisante.

(voir tableau page suivante).

<u>Chronologie</u>	<u>Traitement</u>	<u>Taux de pro-thrombine.</u>	<u>Tests</u>	<u>Résultats cliniques</u>
26.11.54	Tromexane 2 comprimés	100 %	hypercoagu- labilité 4' hirudex	VOD 9/10 VOG 8/10 FOG : thrombose de la veine tem- porale supérieu- re.
27.11.54	1 "			
28.11.54	1 "			
29.11.54 au 13.12.54	1/2 "	72%	hypocoagu- labilité 0'30"	FOG début de régression des hémorragies.
14.12.54 au 7.1.55	1/2 "			VOD-G : 10/10 FOG hémorragies presque totale- ment résorbées.
A partir du 8.1.55	arrêt trome- xane. Rutas- col.Epanal. Largactyl.			
1.2.55	Phénergan			crise d'urti- caire.
8.3.55				VOD-G 10/10 FOG disparition des hémorragies reperméabilisa- tion du tronc de la veine temporale supé- rieure.

Conclusion :

Après avoir traité la presque totalité des throm-
boses des vaisseaux centraux de la rétine par le tromexane,
nous adoptons maintenant le schéma thérapeutique suivant :

Traitement d'attaque :

1er jour : 3 comprimés dosés à 0,30 g.
2ème, 3ème jour : 2 "

4ème jour : 1 comprimé dosé à 0,30 g.
5ème jour et suivants : 1/2 " ou 1 comprimé selon les résultats biologiques et cliniques.

Le traitement peut être suivi quinze jours, un mois et même plus, à condition d'être toujours contrôlé par le laboratoire.

Dans certains cas où l'on est amené à suivre des mois voire même des années certains malades, capables de faire des accidents à répétition, il peut être utile de répéter périodiquement le traitement anticoagulant sous forme de petites cures d'une huitaine de jours environ. La posologie se répartit alors de la façon suivante :

1er jour : 3 comprimés
2ème et 3ème j.: 2 "
4ème et 5ème j.: 1 "
6è, 7è, 8è j. : 1/2 "

Bien entendu des dosages seront toujours demandés avant et après ces cures anticoagulantes.

Les accidents hémorragiques dus au tromexane :

Ils se produiraient dans 3 à 9% des cas selon les statistiques. Ces accidents n'apparaissent pas toujours au-dessous du taux de prothrombine dit critique (soit 10% pour la plupart des auteurs), d'où la nécessité de pratiquer des tests de tolérance soit à l'héparine, soit à l'hirudex, au cours de tout traitement par le tromexane.

Pour illustrer ces faits nous allons relater ici le cas d'un malade traité par le tromexane et suivi uniquement par des taux de prothrombine. C'est le seul cas parmi les observations que nous publions qui se compliqua d'hémorragies.

5ème observation :

Monsieur SPI.... André vient consulter pour la première fois le 1er mars 1952 le Docteur BLANCHARD à l'hôpital Foch pour une diminution considérable de la vision de l'oeil gauche.

L'histoire des troubles oculaires est curieuse. En effet, c'est le 13 février 1952 qu'apparurent les premiers symptômes. Ce jour là, la vision de l'oeil gauche fut

brutalement et totalement abolie pendant deux heures, seule persistait la vision de points brillants et de mouches volantes. Au bout de deux heures, tous les signes disparurent et l'acuité redevint absolument normale.

Le 20 février soit une semaine après le premier accident un nouvel épisode d'amaurose se produisit dans les mêmes conditions. Mais cette deuxième éclipse visuelle fut suivie d'une récupération fonctionnelle incomplète, et c'est cette baisse visuelle qui, inquiétant le malade, le fit consulter.

Le 1er Mars l'examen pratiqué révèle :

- une acuité visuelle inférieure à 1/10 à gauche, non améliorable ; à 7/10 à droite après correction.
- le fond d'oeil examiné après dilatation montre un aspect typique de thrombose de la veine centrale gauche.

Un traitement par les anticoagulants semblait donc absolument nécessaire et le 5 mars le malade est hospitalisé.

A cette date l'acuité et le fond d'oeil ne s'étaient pas modifiés. L'examen général complet du malade mettait en évidence une atteinte cardiaque assez prononcée avec souffle systolique en écharpe, dilatation des cavités droites à la radio, dyspnée d'effort.

Le taux de prothrombine était à 100 % , aussi commence-t-on les anticoagulants immédiatement.

Le 6 Mars le malade reçoit 0,400 g. d'héparine.

Le 7 mars 0,300 g. d'héparine et 3 comprimés de tromexane.

Le 8 mars le taux de prothrombine étant toujours à 100 % la dose de tromexane reste de 3 comprimés.

Le 9 mars prise également de 3 comprimés.

Le 10 mars le taux de prothrombine est tombé à 45% et le malade reçoit les 10 et 11 mars 3 comprimés 1/2 de tromexane.

Le 12 mars le taux de prothrombine reste à 43%, la dose de 3 comprimés 1/2 par jour est donc maintenue et le sera le 13 mars également.

Le 13 mars le taux de prothrombine est à 39%.

Le 14 mars la prothrombine est à 28% et on donne 3 comprimés de tromexane.

Le 15 mars avec un taux de prothrombine à 39% on diminue de 1 comprimé la dose de tromexane les 15 et 16 mars.

Le 17 mars le taux de prothrombine est à 41% et on augmente de 1/2 comprimé par jour la dose de tromexane, soit donc 2 comprimés 1/2.

Le 18 mars le taux de prothrombine étant baissé à 29% on donne néanmoins 2 comprimés 1/2.

Dans la journée du 18 mars, le malade est pris d'une violente et abondante hémorragie digestive. On arrête le tromexane 24 heures.

Le 19 mars le taux de prothrombine est toujours à 30% mais on recommence quand même le tromexane à la dose de 2 comprimés.

Le 20 mars la prothrombine atteint 34% on ne modifie pas la dose de tromexane.

Le 21 mars le malade reçoit 2 comprimés 1/2 de tromexane.

Le 22 mars 2 comprimés.

Dans la nuit du 22 au 23 mars une nouvelle hémorragie de sang rouge apparaît, suivie une heure plus tard d'un évanouissement. Une transfusion de sang frais et du synkavit sont immédiatement prescrits. Le tromexane est définitivement arrêté.

Le malade reste hospitalisé dans le service jusqu'au 26 mars, à cette date le taux de prothrombine est remonté à 70%.

Un traitement par le Rutascol est alors prescrit pour un mois.

Le 8 avril 1952 le malade revient consulter.

A gauche l'acuité visuelle est à 1/10, au fond d'oeil les hémorragies sont en voie de régression, au champ visuel un scotome central est toujours mis en évidence.

Le 17 mai les progrès sont très nets. En effet tandis que du côté droit l'acuité après correction est de 7/10, du côté gauche, elle est de 5/10 dans les mêmes conditions. Le scotome est moins absolu, tandis qu'au fond d'oeil il ne persiste plus que des reliquats dispersés des hémorragies.

Le 18 septembre l'acuité visuelle est toujours à 5/10 à gauche, le fond d'oeil de ce côté est normal, à part quelques pelotons variqueux au voisinage de la papille.

Conclusion :

Ce malade bien que suivi quotidiennement par des taux de prothrombine pendant toute la durée de son traitement par le tromexane a fait par deux fois des complications hémorragiques, et cela bien que le taux de prothrombine ne soit jamais descendu au-dessous de 29%. Il semble donc démontré qu'il est absolument nécessaire, non seulement de suivre un traitement de ce genre par le dosage de la prothrombine, mais également par des tests de tolérance. Nous parlerons plus en détail de ces méthodes dans la troisième partie de ce travail.

<u>Chronologie</u>	<u>Traitement</u>	<u>Taux de pro-thrombine</u>	<u>Tests</u>	<u>Résultats cliniques</u>
13 fèv.1952				Début des troubles
1er mars				VOD 7/10 VOG < 1/10 FOG : thrombose de la veine centrale
5 mars		100%		
6 mars	héparine 0,400g.			
7 mars	héparine 0,300g. + tromexane 3 compri- més.			
8 mars	tromexane 3 comp.	100%		
9 mars	3 "			

Chronologie	Tt.	Tx. de pro- thrombine	Tests	Résultats cliniques
10 mars	3,5 comp.	45%		
11 mars	3,5 "			
12 mars	3,5 "	43%		
13 mars	3,5 "	39%		
14 mars	3 "	28%		
15 mars	2 "	39%		
16 mars	2 "			
17 mars	2,5 "	41%		
18 mars	2,5 "	29%		hémorragie digestive
19 mars	pas de tromexane	30%		
20 mars	2 comp.	34%		
21 mars	2,5 "			
22 mars	2 " arrêt du tromexane			nouvelle hé- morragie, évanouissement.
23 mars	Rutascol 1 mois			
8 avril				VOD 7/10 VOG 1/10 FOG hémorragies en régression
17 mai				VOD 7/10 VOG 5/10 FOG : reliquats d'hémorragies.
18 sept.				idem.

Ainsi au cours d'un traitement par le tromexane des hémorragies peuvent se produire et se traduire :

- soit par un simple suintement hémorragique au point de pénétration d'un trocart,
- soit par l'apparition de pétéchies spontanées,
- soit par des hémorragies plus abondantes : épistaxis, hémorragies intestinales, hématuries parfois mêmes mortelles.

Comme dans le cas que nous avons cité plus haut, ces accidents parfois très graves, sont arrêtés par la transfusion massive de sang frais, la vitamine K même à forte dose demeurant totalement inactive.

Avant de conclure ce chapitre, sur l'étude de l'emploi du tromexane, soulignons l'existence de contre-indications telles que :

- les diathèses hémorragiques,
- les lésions hépatiques, l'insuffisance hépatique.

- Association héparine-tromexane :

Quand on désire obtenir un effet anticoagulant immédiat, on a avantage à utiliser l'héparine et le tromexane conjointement. L'héparine sert alors de traitement d'attaque le tromexane prescrit en même temps n'aura son plein effet qu'au moment où l'héparine cessera d'agir.

Trois des malades dont nous publions ici les observations ont été traités selon cette méthode.

Rappelons tout d'abord l'observation V : cas de Monsieur SPI ... que nous avons développé au chapitre des complications hémorragiques du tromexane : Ce malade regut en effet :

- le 1er jour 0,400 g. d'héparine seule en injections intraveineuses.
- le 2ème jour 0,300 g. d'héparine associée à la prise per os de 3 comprimés de tromexane.
- le 3ème jour et toute la durée du traitement tromexane seul.

Voici maintenant l'histoire d'une autre malade.

6ème observation :

Madame MIT... Louise, âgée de 67 ans, vient consulter dans le service d'Ophtalmologie de l'hôpital Cochin pour cécité complète de l'oeil droit survenue le 11 février 1953 et cécité presque complète de l'oeil gauche survenue le 23 février.

A l'examen pratiqué le 24 février, on note :

à droite : une acuité visuelle absolument nulle avec réflexe photo-moteur aboli.

L'examen du fond d'oeil après dilatation montre un oedème occupant tout le pôle postérieur, noyant la papille. La macula apparaît comme une tache rouge cerise où persiste cependant le reflet fovéal. Les artères et les veines sont grèles.

Devant ce tableau on pose le diagnostic de thrombose de l'artère centrale.

à gauche : la malade compte les doigts à lm50. Le réflexe photo-moteur direct existe.

Le fond d'oeil présente un oedème plus limité du pôle postérieur, accompagné de plages blanches brillantes, recouvrant les veines temporales supérieure et inférieure. Il existe une importante dilatation veineuse, la macula est rouge cerise.

On pose également le diagnostic de thrombose de l'artère centrale gauche.

Un traitement par les anticoagulants est entrepris aussitôt . La malade reçoit alors :

Le 24 février 0,400 g. d'héparine en 4 injections.

Le 25 février le test à l'héparine pratiqué la veille montrait une hypercoagulabilité de 2', le taux de prothrombine était de 42%.

Le traitement par l'héparine est continué à raison de 0,200 g. répartis en deux injections auxquels sont ajoutés 4 comprimés de tromexane.

Le 26 février le taux de prothrombine est à 32% et l'hypocoagulabilité est passée à 7'30", aussi réduit-on la dose de tromexane à 2 comprimés.

Les 27 et 28 février et les 1er et 2 mars la malade prit 1 comprimé et demi de tromexane par jour.

Le 3 mars un seul comprimé

Le 4 mars alors que le taux de prothrombine n'était plus que de 23% un demi comprimé fut ordonné ainsi que le 5 mars.

Le 6 mars le taux de prothrombine remontait à 54% et la malade reçut pendant trois jours un comprimé de tromexane.

Le 9 mars le taux de prothrombine descendait à 32%, tandis que l'on réduisait à 1/2 comprimé par jour la dose de tromexane pour les 9 et 10 mars.

Du 11 au 27 mars la malade reçut 1 comprimé de tromexane sans que cette dose fasse tomber le taux de prothrombine au-dessous de 40%.

Au bout d'un mois de traitement l'acuité visuelle ne s'était pas améliorée, bien qu'au fond d'oeil les lésions aient régressé.

Conclusion :

Certes cette observation a été un échec thérapeutique mais n'oublions pas qu'il s'agissait d'une thrombose bilatérale de l'artère centrale. Nous l'avons publié ici pour donner un exemple sur la manière de conduire un traitement mixte héparine-tromexane.

<u>Chronologie</u>	<u>Traitement</u>	<u>Taux de pro-thrombine</u>	<u>Tests</u>	<u>Résultats cliniques</u>
14 fév. 52				OD cécité complète.
24 fév.	héparine 0,400 g.			OD idem. OG cécité presque complète FOD-G thrombose de l'artère centrale.
25 fév.	héparine 0,200 g. tromexane 4 comprimés	42%	hypercoagulabilité 2'	
26 fév.	tromexane 2 comp.	38%	hypo 7'30"	
27.2.à 2.3	1 c.1/2			
3 mars	1 c.			
4 mars	1/2 c.	23%		
du 6 mars au 9 mars	1 c. 1 c.	54% 32%		
10 mars	1/2 c.			
du 11 mars au 27 mars	1 c. 1 c.	40% 40%		VOD-VOG idem
28 mars	arrêt du traitement			

Signalons enfin le cas d'une autre malade
Madame SA... qui reçut successivement :

le 1er jour : 0,400 g. d'héparine

le 2ème jour : 0,400 g. d'héparine et
3 comprimés de tromexane.

le 3ème jour et les jours suivants tromexane uniquement.

Nous exposerons en détail le cas de cette malade au cours du troisième chapitre.

Des trois exemples précédents on peut déduire les doses d'héparine et de tromexane de la façon suivante :

le 1er jour : héparine seule : 0,300 à 0,400 g.

le 2è. jour : héparine : 0,300 g. + tromexane 3 comprimés.

les jours suivants : tromexane seul, les doses seront fixées par les résultats des examens de laboratoire.

Cette dernière méthode de traitement présente des avantages chaque fois qu'il est nécessaire d'obtenir une action anticoagulante rapide et importante. Dans les cas où une action anticoagulante aussi brutale n'a pas d'intérêt, le traitement par le tromexane seul sera suffisant.

Il reste maintenant à déterminer les modalités de la conduite d'un traitement anticoagulant et les méthodes qui nous permettent d'en étudier les effets. Ce sera l'objet de la troisième partie de ce travail.

- TROISIEME PARTIE -

LES TESTS

Le maniement des anticoagulants doit être prudent, mais il faut que les doses prescrites soient suffisantes, or la marge de sécurité entre la dose active et la dose toxique est faible. D'où la recherche de tests précis permettant de déterminer les modalités du traitement.

Méthode d'étude du pouvoir anticoagulant du sang :

- 1- Le temps de coagulation mesuré dans un tube, ou au moyen de gouttes de sang déposées sur une lame est sujet à de grandes variations, fonction de la qualité de la ponction veineuse, de la température ambiante, du diamètre des tubes utilisés. Sa valeur est donc faible.

Au début de l'emploi des anticoagulants on cherchait à maintenir le temps de coagulation au double de sa valeur normale. Cette méthode avait le grand inconvénient de réaliser un allongement dangereux du temps de coagulation surtout lors d'un traitement par le dicoumarol, où l'augmentation de la durée de la coagulation ne se produit que lorsque le taux de prothrombine oscille entre 0 et 10%.

- 2- Le temps de Howel est le temps de coagulation du plasma citraté, puis recalcifié. Il est normalement de 3 à 4 minutes, mais est sujet à de grandes variations (la lyse des plaquettes le raccourcit, la disparition du facteur labile l'allonge). Par contre les anticoagulants ne le modifient que très peu.

- 3- Des méthodes diverses ont été employées : recherche :

- de l'index de protamine,
- numération des plaquettes,
- dosage du fibrinogène.

Le résultat de ces examens n'a pas été satisfaisant.

4- Le dosage de la prothrombine ou temps de Quick est la première méthode qui mérite attention, et de fait, elle est couramment employée. Elle ne donne que des résultats incomplets, ne mesurant qu'une phase de la coagulation, mais elle apporte des renseignements précieux, surtout au cours d'un traitement par le tromexane, qui agit spécifiquement sur ce stade de la coagulation.

Le prélèvement du sang doit être effectué 8 heures après la fin du traitement héparinique, ou 10 heures après la dernière prise de tromexane. La recherche du taux de prothrombine doit avoir lieu dans les heures qui suivent le prélèvement.

Principe du temps de Quick :

En présence d'un excès de thromboplastine, le temps de coagulation d'un plasma oxalaté puis recalcifié dépend uniquement de sa concentration en prothrombine.

Technique de recherche :

Après avoir fait une ponction veineuse, on met 4,5 cc. de sang dans 0,5 cc. d'une solution d'oxalate de sodium. Le mélange est ensuite centrifugé, 0,1 cc. de plasma est prélevé et mélangé à 0,1 cc. d'une solution de thromboplastine (préalablement préparée à partir de la cervelle de lapin déshydratée) ; on y ajoute rapidement 0,1 cc. d'une solution de chlorure de calcium. Le temps est noté depuis ce moment, jusqu'à la formation du caillot.

La température des mélanges doit être maintenue à 37°5. Pour obtenir une précision plus grande une épreuve semblable est pratiquée avec du plasma préalablement dilué dans un égal volume de sérum physiologique.

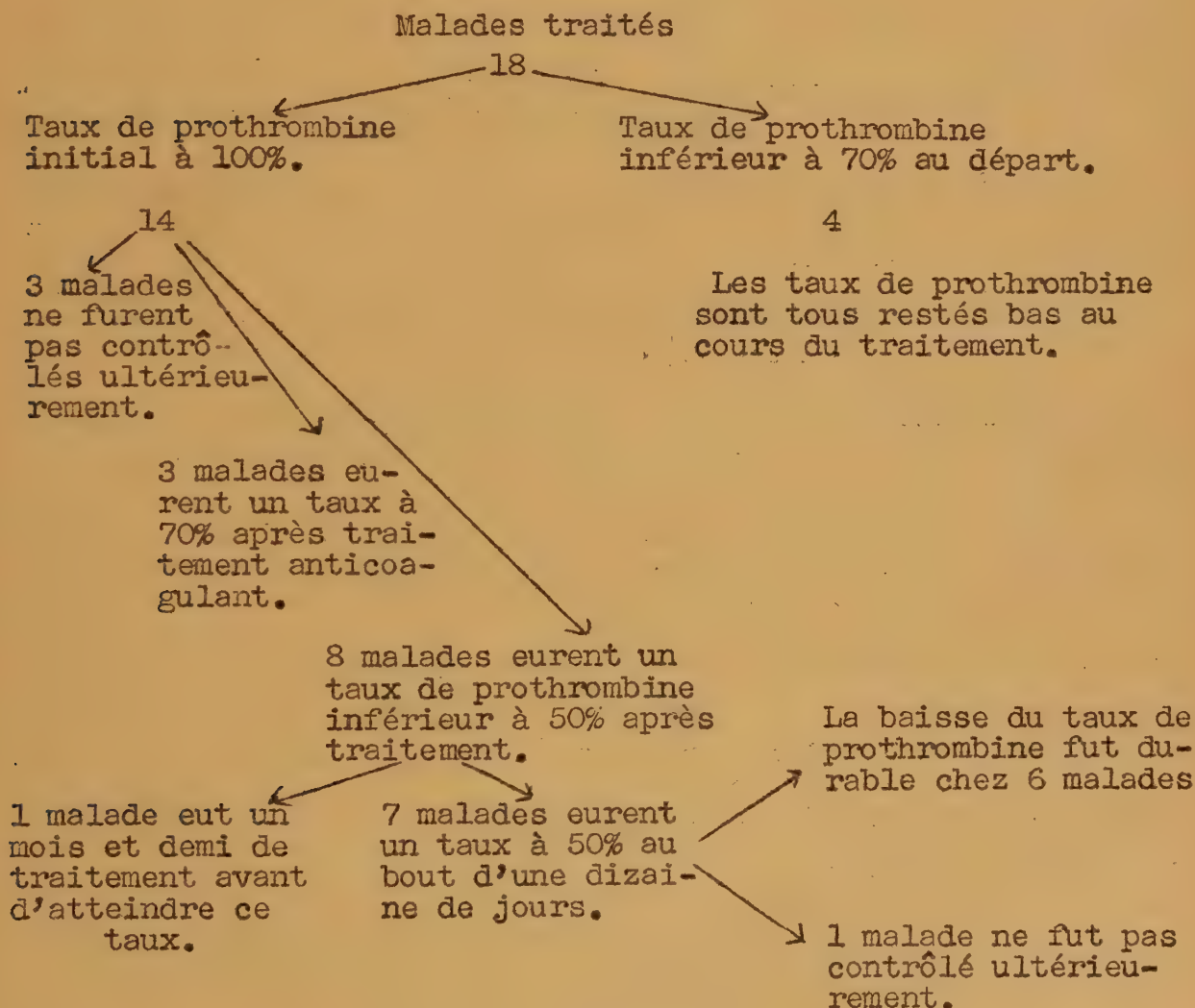
Résultats :

- sang normal : taux de prothrombine à 100% ce qui correspond à une coagulation effectuée en 15".
- sang hypocoagulable : taux de prothrombine oscillant entre 10 et 25%. Au-dessous de 10%, on doit craindre des hémorragies.

- sang incoagulable : taux de prothrombine à 0%

Il résulte des chiffres précédents qu'en théorie un traitement anticoagulant serait jugé efficace, mais sans danger tant que le taux de prothrombine oscillerait entre 10 et 25%. En fait un de nos malades a eu des complications hémorragiques alors que son taux de prothrombine était à 30%.

En ce qui concerne l'efficacité du traitement anticoagulant, elle est loin d'être toujours parallèle au degré d'abaissement de la prothrombine ainsi qu'en témoignent les résultats obtenus chez 18 de nos malades atteints de thrombose des vaisseaux centraux de la rétine.



Résultats cliniques et baisse du taux de prothrombine :

- Résultats : malades traités 18 .

:/ 5 succès / : l'acuité visuelle étant passée de 1/10 à 10/10.

Parmi ces 5 succès le taux de prothrombine :

- . ne fut contrôlé qu'une fois chez 1 malade,
- . fut inférieur à 50% en moins de 10 jours chez 3 malades.
- . fut inférieur à 50% en un mois et demi chez le dernier.

:/ 5 améliorations / : l'acuité visuelle n'augmentant que de quelques dixièmes mais atteignant au minimum 5/10.

Dans ces cas, on obtint: un taux de prothrombine inférieur à 50% en moins de 15 jours chez 4 malades,

un taux de prothrombine à 70% au bout de trois semaines de traitement chez 1 malade.

:/ 2 cas médiocres / : l'acuité visuelle passant de 1/10 à 3/10 en fin de traitement.

- . L'un d'eux ne fut testé qu'une fois
- . l'autre en hypocoagulabilité au départ (44%) l'est resté durant tout le traitement.

:/ 1 statu quo / : l'acuité ne s'étant pas modifiée durant le traitement.

Le taux de prothrombine resta toujours à 100 %.

:/ 5 échecs / : l'acuité visuelle avant considérablement diminuée malgré le traitement.

1 malade fut traité trop tard, mais réagit en 5 jours au traitement anticoagulant par une baisse notable de son taux de prothrombine.

1 malade en hypocoagulabilité au départ avait une thrombose bilatérale de l'artère centrale.

2 malades eurent un taux de prothrombine très variable au cours du traitement, et eurent toutes deux une rétinite proliférante.

1 malade fit une hémorragie du vitré au cours du traitement.

Conclusion :

De la lecture de ces deux tableaux, on peut très certainement tirer certaines déductions :

- 1- l'hypocoagulabilité obtenue par le traitement anticoagulant sera suffisant quand le taux de prothrombine sera inférieur à 50%
- 2- Il n'est pas nécessaire que le taux soit voisin de 15% pour obtenir de bons résultats thérapeutiques. De fait nos meilleurs résultats ont été obtenus chez des sujets stabilisés entre 30% et 50%
- 3- l'essentiel n'est pas d'obtenir une baisse spectaculaire de la prothrombinémie, mais une baisse rapide (8 à 15 j.) et durable. Si le taux de prothrombine réagit en quelques jours au traitement d'attaque et se stabilise facilement, sans nécessiter des doses élevées d'anticoagulant, le pronostic est bon dans la plupart des cas. Si après avoir baissé rapidement sous l'effet de la thérapeutique, la prothrombinémie remonte dès la diminution des doses, le malade est en état d'hypercoagulabilité potentielle, et sera susceptible dans un avenir plus ou moins proche de faire de nouveaux accidents thrombotiques, si l'on n'intensifie pas et si l'on ne prolonge pas assez le traitement.

Valeur de la recherche du taux de prothrombine au cours d'un traitement anticoagulant :

L'étude du temps de Quick constitue certes un moyen précieux pour suivre l'évolution et les effets de la thérapeutique. Nous le recherchons systématiquement chez tous nos malades avant la mise en oeuvre du traitement, puis tous les deux ou trois jours pendant la première phase du traitement, enfin à intervalles plus espacés quand le malade est équilibré.

Mais à côté de ces réels avantages ce test offre de nombreux inconvénients :

- 1°- le taux de prothrombine ne permet pas de déceler une hypercoagulabilité puisque chez le sujet normal il est à 100%.
- 2°- S'il mesure l'hypocoagulabilité il ne donne pas pour autant une sécurité absolue car les erreurs de laboratoire sont assez fréquentes puisque pour une différence de taux de 100% à 50% la différence de temps de coagulation n'est que de quelques secondes.
- 3°- Il ne renseigne que sur une phase de la coagulation alors que de nombreux facteurs entrent en jeu. La coagulabilité sanguine n'est donc pas toujours parallèle au taux de prothrombine.

Un taux de prothrombine bas peut alors masquer une hypercoagulabilité (cas fréquent chez les cardiaques et dans les infarctus du mésentère par exemple).

Inversement, un taux de prothrombine normal peut coexister avec une hypocoagulabilité d'où risque d'accidents hémorragiques au cours du traitement.

Ainsi le moyen de contrôle partiellement valable n'est pas suffisant pour conduire convenablement un traitement. D'autres méthodes pour déterminer le potentiel coagulant du sang d'une façon plus complète ont été proposées.

5- L'épreuve de Takats ou test à l'héparine in vivo :

Son principe consiste à comparer une courbe témoin et les temps de coagulation obtenus de 1/4 d'heure en 1/4 d'heure chez un malade après une injection d'héparine (50-100 mg.) en intra-veineuse. Cette injection déclenche une flèche d'hypocoagulabilité le retour à la normale se fait progressivement.

Ce test est donc utilisable en cas d'hypercoagulabilité, mais difficilement applicable au cours d'un traitement par les anticoagulants.

D'autre part, il nécessite des prises de sang répétées et est difficilement accepté par les malades c'est pourquoi il a été remplacé par :

6- Le test de tolérance à l'héparine in vitro :

Proposé par WAUGH & RUDDICK, il fut modifié en 1950 par J.P. SOULIER & Melle Le BOLLOCH.

La raison d'être de ce test est la détermination de la dose d'héparine à laquelle l'organisme réagit, cette dose est variable et dépend du "pouvoir coagulant" de l'organisme.

WAUGH & RUDDICK procédaient comme suit : ils mesuraient les temps de coagulation de 9 échantillons d'un même sang auxquels sont additionnées des quantités croissantes d'héparine allant de 1/10 à 7/10 d'unités d'héparine. Ils construisaient une courbe en portant en abscisses les quantités d'héparine et sur l'axe des ordonnées les temps de coagulation ; ils traçaient ainsi la courbe de coagulation d'un sang normal.

En cas de thrombose la courbe s'aplatissait et tendait à devenir parallèle à l'axe des abscisses.

Au premier abord cette méthode paraît satisfaisante mais elle présente des inconconvénients . L'emploi du sang total prolonge démesurément le temps de coagulation (70 à 90 minutes), le temps de coagulation est de lecture très difficile dans les derniers tubes, et varie selon la température ambiante.

C'est pourquoi J.P. SOULIER & Melle Le BOLLOCH modifient cette technique de la façon suivante : Ils utilisent l'héparine à raison d'un volume pour 5 de plasma pour éviter une trop grande dilution plasmatique qui allonge le temps de coagulation.

Le mélange ainsi constitué est chauffé au bain marie à 37° ceci pour éviter les variations de température. On utilise trois concentrations d'héparine : 0,3 - 0,7 - 1 unité au lieu de 9 dans le test de WAUGH & RUDDICK. Cette technique n'a donc plus les inconvénients reprochés à la méthode précédente.

Technique du test de tolérance à l'héparine selon SOULIER

- 1^a Prélever avec une seringue 10 cc. de sang veineux, obtenu par ponction franche, les introduire dans un flacon contenant 1 cc. du mélange de Wintrobe (oxalate d'ammonium + oxalate de potassium + eau). Le prélèvement doit être effectué huit heures après la dernière injection d'héparine (quand on emploie le tromexane le temps de prélèvement n'intervient pas).

Pour bien homogénéiser ce mélange, il faut retourner plusieurs fois le flacon sans le secouer pour éviter l'hémolyse.

2^a-Centrifuger 5 minutes exactement à 2600 tours et recueillir le plasma surnageant (une centrifugation plus prolongée aurait pour résultat de déplaquettiser le plasma et d'allonger le temps de tolérance).

3^a Préparer des séries de 4 tubes à hémolyse : prendre pour le 1^{er} tube 0,5 cc. de solution calcique, puis pour les 2^e, 3^e et 4^e tubes la même quantité de solution calcique, à laquelle sont ajoutées des quantités croissantes d'héparine. SOULIER ET LE BOLLOCH utilisent l'héparine vitrum (solution titrant 50 mg. d'héparine par centimètre cube, soit 5000 unités). Pour éviter des variations dues à l'emploi de lots différents d'héparine, ces auteurs ont préparé une solution stock en mélangeant plusieurs ampoules. Cette solution stock est stable à 5° pendant des mois.

Ainsi chaque tube à hémolyse contient :

le 1^{er} 0,5 cc de solution calcique pure.

le 2^e. 0,5 cc " " " et 0,3 U

le 3^e. 0,5 cc " " " et 0,7 U

le 4^e. 0,5 cc. " " " et 1 U

4^a Mettre 5 minutes ces tubes au bain marie puis ajouter dans chacun des 4 tubes 0,5 cc. de plasma et chronométrer à partir de ce moment les temps de coagulation .

Selon SOULIER, il faut agiter soigneusement pour assurer le mélange des liquides, ces mouvements doivent être doux.

Remettre ensuite les tubes au bain-marie. Pour s'assurer de la coagulation, il suffit d'incliner les tubes, et de ne les retourner complètement qu'au moment où la surface du liquide ne se déplace plus lors de l'inclinaison.

De la même façon on effectue des mesures en utilisant un plasma témoin, afin d'éviter les erreurs consécutives à l'emploi de solutions d'héparine diluée.

Interprétation des tests :

Chez un sujet normal les temps de coagulation s'échelonnent entre 7 minutes et 12 minutes 30 secondes. On peut donc classer les plasmas de la façon suivante :

Plasma hypercoagulable :	plasma coagulant en moins de 7'
Plasma isocoagulable :	" " entre 7' et 12'30"
Plasma hypocoagulable :	" " en plus de 12'30"

Etude du test de tolérance à l'héparine chez nos malades atteints de thrombose des vaisseaux centraux :

Il est intéressant de connaître les résultats des tests de tolérance à l'héparine pratiqués, chez les malades ayant une thrombose rétinienne, avant et pendant le traitement anticoagulant.

Six de nos malades furent suivis par cette méthode. Voici les résultats que nous avons obtenus chez eux avant tout traitement :

- 1) Une seule malade avait un test en hypercoagulabilité au départ :

Il s'agit de l'observation VI que nous avons déjà exposée plus haut (chapitre des traitements mixtes héparine-tromexane).

Rappelons ici seulement les résultats de ses tests :

<u>chronologie</u>	<u>traitement</u>	<u>taux de pro-thrombine</u>	<u>Tests à l'héparine.</u>	<u>clinique</u>
24 fèv.53	héparine 0,400 g.			ODG thrombose de l'artère centrale.
25 fèv.	héparine 0,200 g.+ tromexane 4 comprim.	42%	hypercoagula- bilité de 2'.	
26 fèv.	tromexane 2 compr.	38%	hypocoagul. de 7'30".	

Remarquons d'ailleurs que chez cette malade l'hypercoagulabilité décelée par le test de tolérance à l'héparine coexistait avec une hypothyroïdisme marquée. Ce qui se voit quelquefois chez des sujets atteints de déficience hépatique. D'ailleurs l'hypercoagulabilité initiale fit place en 43 heures à une hypocoagulabilité importante qui n'entraîna pas une diminution parallèle du taux de prothrombine.

2) Deux malades avaient des tests en isocoagulabilité au début :

Il s'agit d'une part de la première observation que nous avons rapportée, dont le taux de prothrombine était à 100% et le test à l'héparine en isocoagulabilité, et d'une autre malade dont nous allons décrire le cas maintenant .

7ème observation :

Madame LACH... âgée de 65 ans vient consulter le Docteur OFFRET le 8 septembre 1953 pour une baisse visuelle de l'oeil gauche, constatée deux jours plus tôt au réveil.

L'examen visuel pratiqué à cette date nous montre :

- une acuité de 10/10 à droite après correction, de 1/50 à gauche non améliorable.
- un segment antérieur normal avec tonus normal
- au fond d'oeil, examiné après dilatation un aspect normal à droite, mis à part quelques signes d'artériosclérose, une thrombose de la veine temporale inférieure à gauche, avec hémorragies abondantes et nombreux exsudats au voisinage de la papille.

Les examens de laboratoire, immédiatement pratiqués, montrent que la thrombinémie est à 100%, et le test à l'héparine en isocoagulabilité.

Le traitement prescrit à cette date se compose d'injections rétro-bulbaires d'hyaluronidase additionnée de solurutine ; de la prise orale de tromexane à raison de 1 comprimé les 8 et 9 septembre, 1/2 comprimé les 11, 12, 13 septembre.

Le 14 septembre le taux de prothrombine n'est plus que de 50% et le test à l'héparine est en hypocoagulabilité de 2'. On décide de poursuivre jusqu'au 25 septembre le traitement par le tromexane à la dose de 1/2 comprimé par jour.

Le 2 octobre 53 l'acuité visuelle reste inéchangée tandis qu'au fond d'oeil les hémorragies commencent à régresser. Le tromexane est arrêté et remplacé par du rutascol.

Le malade revient consulter les 8 et 25 octobre sans que l'on constate de changements, ce n'est que lors de l'examen pratiqué le 3 novembre que l'on s'aperçoit que l'acuité est passée à 3/10 à gauche au lieu de 1/50 précédemment.

Le 8 décembre la vision est augmentée de façon très nette et atteint 8/10, et les hémorragies sont en voie de disparition au fond d'oeil.

Conclusion :

L'isocoagulabilité constatée lors du premier test de tolérance à l'héparine, masquait chez cette malade une hypercoagulabilité latente, puisque le traitement au tromexane n'a permis d'obtenir qu'une hypocoagulabilité légère. Notons cependant le résultat clinique excellent.

(voir tableau page suivante)

<u>Chronologie</u>	<u>Traitement</u>	<u>Taux de pro-thrombine</u>	<u>Tests à l'héparine</u>	<u>Résultats cliniques</u>
6 sept.53				Début des troubles.
8 sept.	RB : hyaluronidase + tromexane 1 comprimé	100%	isocoagulabilité	VOD 10/10 VOG 1/50 FOG thrombose de la veine tempo- rale inf.
9 sept.	idem			
10 "	idem mais 1/2 c. slt.			
11,12,13	idem			
du 14 sept au 25 "	1/2 compri- mé de tro- mexane.	50%	hypo 2'	
2 oct.	Rutascol			VOD-VOG ide FOG hémorra- gies en ré- gression.
3 nov.	Rutascol			VOD 10/10 VOG 3/10
8 déc.	Rutascol			VOD 10/10 VOG 8/10 FOG hémorra- gies nette- ment dimi- nuées.

3) Trois malades avaient avant tout traitement une hypo-
coagulabilité au test à l'héparine :

Farmi ces trois malades, l'une avait une hyper-
coagulabilité latente découverte au cours du traite-
ment .

Voici son histoire:

8ème Observation :

Madame PER.... Jeanne, 66 ans, est hospitalisée dans le service d'ophtalmologie de l'hôpital Cochin le 20 février 1954 pour y subir un traitement anticoagulant par le tromexane.

Histoire de la maladie : Le 7 février 1954, brusquement la malade se plaint d'avoir un brouillard devant l'oeil droit ; ce brouillard se transforme en scotome positif à l'occlusion de l'oeil gauche.

A l'entrée de la malade à l'hôpital, l'examen révélait :

à droite : une acuité visuelle voisine de 1/10

- : un segment antérieur normal ainsi que le tonus,
- : un rétrécissement du champ visuel périphérique localisé au quadrant nasal inférieur. Au Goldman on mettait mieux en évidence cette encoche nasale inférieure, en même temps que l'on rendait net le scotome central.
- : au fond d'oeil, examiné après atropine, on découvrait une hémorragie en nappe du territoire de la veine temporale supérieure s'étendant de la papille vers la périphérie en diminuant d'intensité.

à gauche l'acuité était à 10/10

le segment antérieur normal,
l'examen du fond d'oeil révélait l'existence d'une papille à bord nasal légèrement flou, d'un engainement blanc de la veine nasale supérieure.

L'examen général est normal, mis à part l'existence d'une surdité du côté droit, survenue avec des vertiges en même temps que les troubles oculaires.

Le traitement anticoagulant fut commencé le jour même, en voici les modalités :

Les 20 et 21 février : 2 comprimés par jour de tromexane

Le 22 février : le test à l'héparine est en hypocoagulabilité de 4' par rapport au témoin et le taux de prothrombine à 44%. On donne encore 2 comprimés de tromexane.

Les 23 et 24 février la dose fut abaissée à 1 comprimé quotidien mais le 25 février, la prothrombine étant à 55% et l'hypocoagulabilité étant de 2' seulement, on donne deux comprimés de tromexane, les 25, 26, 27 février, puis 1 comprimé le 28 février et les 1er et 2 mars.

Le 2 mars le taux de prothrombine était tombé à 12% aussi jugea-t-on nécessaire de suspendre le tromexane quelques jours.

Le 5 mars la prothrombinémie était à 92% ce qui justifiait la reprise du tromexane à raison de :

3 comprimés		le 6 mars,	
2	"	le 7	"
1	"	le 8	"
1/2	"	le 9	"

Le 9 mars de nouveau chute du taux de prothrombine à 20% accompagnée d'une hypocoagulabilité de 8'30" au test à l'héparine.

Du 10 au 14 mars un comprimé de tromexane fut prescrit quotidiennement. En dépit de ces doses :

Le 15 mars la prothrombine était revenue à 72% et l'hypocoagulabilité n'était plus que de 2'30". Il fallut donc augmenter une nouvelle fois les anticoagulants. La malade reçut :

3 comprimés de tromexane	le 15 mars,
2	" de " le 16 "
1	" de " les 17 et 18 mars.

le 18 mars l'hypocoagulabilité restait toujours à 2'15" bien que la prothrombinémie ne soit plus que de 45%. La malade quitte cependant l'hôpital, mais continue à prendre du 18 au 29 mars un comprimé par jour de tromexane.

le 29 mars un nouvel examen clinique est pratiqué et montre :

à droite : une acuité visuelle toujours au voisinage de 1/10 en vision para-maculaire.

: la persistance d'un petit scotome inféro-nasal près du point de fixation,

: la présence de nombreuses hémorragies du quart temporal supérieur du fond d'oeil avec oedème rétinien et plis obliques en bas et en dedans dans cette même région. Les vaisseaux sont dilatés au voisinage de la papille, certaines artères semblent vides de sang. Le reste de la rétine est normal.

à gauche : l'examen est normal.

Le tromexane est alors suspendu, et remplacé par du rutascol et de l'épanal pendant trois mois.

la malade revient consulter régulièrement chaque mois et c'est ainsi que :

Le 12 avril on constate que :

- la vision est remontée à 3/10 du côté droit après correction,
- le champ visuel a toujours un petit scotome en dessous et en dedans du point de fixation,
- le fond d'oeil conserve le même aspect.

Le 25 mai il n'existe aucun changement, l'acuité et le fond d'oeil n'ont pas évolué.

Le 28 juin soit au bout des trois mois de traitement par le rutascol et l'épanal, l'acuité reste à 3/10 mais la malade semble moins gênée par le scotome du champ visuel ; enfin les hémorragies ont régressé au fond d'oeil tandis que des exsudats sont apparus dans la région maculaire.

Le 30 août la malade fut revue une dernière fois son état était toujours stationnaire.

Conclusion : Cette observation est intéressante en raison même de la variabilité des temps de coagulation. Au départ, elle pouvait être considérée à bon droit comme étant en hypocoagulabilité, mais le traitement par le tromexane, loin d'augmenter considérablement cette tendance à l'allongement du temps de la coagulation, a permis de faire remarquer qu'il existait en réalité une hypercoagulabilité latente. De fait, en dépit d'un traitement prolongé et intensif par le tromexane il a été impossible de stabiliser le taux de prothrombine comme de rendre importante l'hypocoagulabilité. Le résultat clinique en dépit d'un traitement vasculaire associé n'a d'ailleurs pas été remarquable.

<u>Chronologie</u>	<u>Traitement</u>	<u>Taux de pro-</u> <u>thrombine</u>	<u>Tests à l'hé-</u> <u>parine.</u>	<u>Résultats</u> <u>cliniques</u>
7 fèv.54				Début des troubles.
20 fèv.	tromexane 2 compri- més.			VOD 1/10 VOG 10/10 FOD : throm- bose de la veine tempo- rale supér.
21 fèv.	2 comp.			
22 "	2 "	44%	hypo 4'	
23 "	1 "			
24 "	1 "			
25 "	2 "	55%	hypo 2'	
26 "	2 "			
27 "	2 "			
28 "	1 "			
1er mars	1 "			
2 "	1 "	12%		
3 "	arrêt			

Chronologie	Traitement	Taux de pro-thrombine	Tests à l'héparine	Résultats cliniques
5 mars		92%		
6 "	tromexane 3 compr.			
7 "	2 "			
8 "	1 "			
9 "	1/2 "	20%	hypo 8'30"	
10 au 14	1 "			
15 mars	3 "	72%	hypo 2'30"	
16 "	2 "			
17 "	1 "			
du 18 au 29	1 "	45%	hypo 2'15"	VOD 1/10 VOG 10/10 FOD hémor- ragies du 1/4 temporal supér.
30 mars 12 avril	arrêt trom. Rutascol Epanal pendant trois mois.			VOD 3/10 VOG 10/10 FOD idem
mai-juin	↕			idem
30 août				VOD 3/10 VOG 10/10 FOD régres- sion des hémorra- gies.

La deuxième des malades ayant un test à l'héparine hypocoagulable avant tout traitement a une histoire beaucoup moins instructive car elle a été trop rapidement traitée et surtout très tardivement.

9ème observation :

Madame AD..... Alice. 52 ans vient consulter dans le service d'ophtalmologie de l'hôpital Cochin le 16 mars 1954 pour une baisse brutale de l'acuité visuelle de l'oeil droit survenue trois mois auparavant (le 20 janvier 1954 au réveil).

Le 16 mars 1954 l'examen révèle :

- à droite : une pupille en demi-mydriase avec réflexe photo-moteur faible,
- : une acuité réduite à la perception des mouvements de la main,
- : vaste scotome central au champ visuel
- : une thrombose de la veine temporale inférieure localisée au territoire d'irrigation justapapillaire, et une hémorragie maculaire ronde.
- à gauche : la pupille et les réflexes sont normaux,
- : l'acuité visuelle est de 7/10 après correction,
- : le champ visuel et le fond d'oeil sont normaux.

Les examens de laboratoire demandés montrent un taux de prothrombine à 100% avec une hypocoagulabilité de 2'30" au test à l'héparine.

La malade est vue très tard, mais on tente quand même un traitement anticoagulant à raison d'un comprimé de tromexane pendant 4 jours, d'un demi-comprimé les quatre jours suivants.

Le 25 mars l'acuité visuelle est remontée à 3/10 contre toute attente du côté de la thrombose, sans que le fond d'oeil se soit modifié.

Conclusion : nous n'avons exposé cette observation que pour montrer qu'alors même que tout semblait contre indiquer une thérapeutique anticoagulante, nous avons obtenu une légère amélioration de la vision.

Voini maintenant le cas de la troisième malade en hypocoagulabilité durant tout le traitement.

10ème observation :

Madame S.... était depuis longtemps suivie dans le service du Docteur Offret à l'hôpital Cochin pour examen systématique du fond d'oeil chez une diabétique hypertendue, atteinte de tuberculose pulmonaire évolutive. Le fond d'oeil des deux côtés présentait de nombreux signes d'artériosclérose, artères grêles, rigides, signes du croisement, des hémorragies ponctuées et quelques exsudats.

Le 31 octobre 1953 on constatait que si l'acuité visuelle était à 9/10 du côté gauche, elle n'atteignait que 7/10 à droite.

De fait, l'examen du fond d'oeil pratiqué après dilatation montrait à droite l'existence d'une thrombose de la veine temporale supérieure à un diamètre papillaire de la papille.

Du côté gauche existait un signe de préthrombose siégeant également sur la veine temporale supérieure au niveau du croisement artério-veineux. Par ailleurs on retrouve de chaque côté des petites hémorragies punctiformes, et de petits exsudats, des signes du croisement, tous constatés à des examens antérieurs.

La tension oculaire était normale.

Devant ce tableau clinique, des examens de laboratoire sont demandés. Le taux de prothrombine étant à 100% et le test à l'héparine en hypocoagulabilité très légère (une minute) par rapport au témoin, on entreprend un traitement anticoagulant immédiatement.

Le 1er novembre la malade reçoit 0,400 g. d'héparine à raison de 0,050 g. toutes les 3 heures.

Le 2 novembre la dose d'héparine est toujours de 0,400g. mais on y ajoute la prise orale de 3 comprimés de tromexane.

Le 3 novembre le taux de prothrombine est tombé à 48% mais l'hypocoagulabilité au test à l'héparine n'est que de 2'30". Le traitement est continué avec deux comprimés de tromexane les 3 et 4 novembre.

Le 5 novembre la prothrombinémie est toujours à 45% mais l'hypocoagulabilité atteint 7", aussi la dose de tromexane n'est plus que de 1 comprimé du 5 au 9 novembre inclus.

En dépit du traitement, l'acuité visuelle est en baisse : 5/10 à droite, 7/10 à gauche.

Parallèlement au traitement anticoagulant, la malade reçoit pour son état pulmonaire de la streptomycine et du rimifon.

Le 9 novembre, la prothrombinémie n'est plus que de 35% et l'hypocoagulabilité reste à 7'30".

Le 10 novembre le taux de prothrombine est à 41%, l'hypocoagulabilité reste toujours la même. Les doses de tromexane sont réduites à 1/2 comprimé par jour du 10 au 23 novembre.

Le 23 novembre le taux de prothrombine est remonté à 87% le test ; l'héparine est en isocoagulabilité le traitement par le tromexane est continué à la dose de 1 comprimé par jour pendant un mois.

Le 1er décembre l'acuité à droite après correction est de 5/10 et à gauche de 8/10.

Le 8 décembre la vision est toujours identique, mais on découvre au fond d'oeil droit l'apparition d'un manchon blanchâtre autour de la veine temporale supérieure. Les hémorragies commencent à régresser.

Le 14 décembre :

- l'acuité visuelle n'est plus que 1/10 à droite, tandis qu'à gauche elle demeure à 8/10.

- le fond d'oeil droit est difficilement visible, le vitré postérieur se trouble, et un voile de rétinite proliférante apparaît.

- le taux de prothrombine est à 45%, l'hypocoagulabilité est de 30" seulement.

On prescrit un collyre à l'hyaluronidase six fois par jour. Le tromexane est encore continué à la dose de 1 comprimé.

Le 24 décembre l'acuité est de 1/10 à droite et de 7/10 à gauche.

Au fond d'oeil la rétinite proliférante continue à s'accroître rapidement.

On arrête le traitement par le tromexane.

Le 31 décembre la vision s'améliore et atteint 4/10 à droite, 10/10 à gauche.

Cependant qu'au fond d'oeil progresse le voile de rétinite proliférante, qui s'échappe de la papille, finement bordé de petites hémorragies récentes.

En même temps on découvre de petites hémorragies et des exsudats maculaires ainsi que des hémorragies en flammèches au-dessus de la papille. Enfin, on décèle au niveau de la bifurcation de la veine temporale inférieure une nouvelle thrombose avec une hémorragie en nappe.

Du côté gauche, l'aspect ophtalmologique est toujours identique.

Une nouvelle cure par le tromexane est mise en oeuvre, et se compose d'un comprimé par jour pendant un mois.

Le 7 janvier la vision n'est plus que de 1/10 à droite.

Le 14 janvier aucune amélioration de l'acuité visuelle et le fond d'oeil du côté droit n'est vu qu'au travers d'un épais voile de rétinite proliférante.

Le 30 janvier la vision est de 1/20 à droite, 10/10 à gauche après correction. Le fond d'oeil du côté droit est toujours masqué par un épais voile de rétinite proliférante.

A gauche, on retrouve les hémorragies ponctiformes et les exsudats déjà signalés.

Le traitement par le tromexane est définitivement suspendu.

Le 16 février :

la malade vient consulter une dernière fois avant de partir en montagne

Aucun changement n'est survenu dans son état oculaire.

<u>Chronologie</u>	<u>Traitement</u>	<u>Taux de pro-thrombine</u>	<u>Tests à l'héparine</u>	<u>Résultats cliniques</u>
31 oct. 53		100%	hypo de 1'	VOD 7/10 VOG 9/10 FOD thrombose de la veine temporale supér. FOG préthrombose de la veine temporale supér.
1er nov.	héparine 0,400 g.			
2 "	héparine 0,400 g. tromexane 3 compr.			
3 "	2 "	48%	hypo 2'30"	
4 "	2 "			
du 5 " au 9 "	1 2 + strepto rimifon.	45% 35%	hypo 7' hypo 7'30"	
du 10" au 23"	tromexane 1/2 compr. ↕	41% 87%	hypo 7'30" isocoagulabilité.	
du 24"	1 comprimé			
↑ 1er déc	↑			VOD 5/10 VOG 8/10
8 déc.				VOD 5/10 VOG 8/10 FOD régression des hémorragies mais engainement blanc de la veine.
14 déc.				
↓ au 24 déc.	↓ 1 comp.	45%	hypo 30"	VOD 1/10 VOG 8/10 FOD voile de rétinite proliférante.

Chronologie	Traitement	Taux de pro-thrombine	tests à l'héparine.	Résultats cliniques.
25 déc.	arrêt du tromexane			VOD 2/10 VOG 7/10
du 31 déc.	tromexane 1 comp.			VOD 4/10 VOG 7/10 FOD nouvelle thrombose sur la tempo-rale infér.
7 janv.				VOD 1/10 FOD épais voi-le de rétini-te proliférante
au 30 janv.	1 comp. arrêt du tromexane.			VOD 1/10 VOG 10/10 FOD voile de rétinite pro-liférante.
16 fév.				VOD 1/20 VOG 10/10 FOD invisible.

Conclusion :

Mis à part le résultat clinique qui a été hélas bien mauvais chez cette malade, aux antécédents pathologiques très chargés, cette observation est très intéressante par plusieurs points :

- alors qu'il existait au départ une hypocoagulabilité de 1' il a fallu utiliser les anticoagulants à doses fortes pour que l'hypocoagulabilité atteigne 7' et la prothrombinémie 45%.
- l'allongement du temps de coagulation dans ces conditions semblait devoir être facilement maintenu, or loin d'être durable il a fait place cinq jours après l'arrêt du tromexane à une hypercoagulabilité entraînant l'apparition d'une nouvelle thrombose.

Ainsi, il découle des observations VIII, IX et X qu'une hypocoagulabilité légère au test de tolérance à l'héparine ne doit jamais faire différer un traitement anticoagulant.

Il convient même au contraire, la plupart du temps de faire un traitement prolongé pour obtenir une hypocoagulabilité suffisante, et non dangereuse, dans la mesure où elle sera acquise sous contrôles répétés de laboratoire.

Valeur de l'étude du test de tolérance à l'héparine au cours d'un traitement par les anticoagulants :

C'est une méthode beaucoup plus sensible que le dosage de la prothrombine qui permet de suivre de façon très précise les effets du traitement anticoagulant au cours des thromboses rétinienes.

Tout d'abord elle donne la possibilité de déceler l'état de coagulabilité du sang du malade avant de le traiter.

En principe, le sujet qui a une thrombose est en hypercoagulabilité au départ; Cette notion est surtout vraie en pathologie générale, car nous avons remarqué que les malades que nous avons suivis avaient bien souvent des tests normaux ou légèrement subnormaux. L'hypercoagulabilité nous l'avons vu, était cependant fréquemment latente. L'hypercoagulabilité peut être pure, provoquée par l'excès d'un ou de plusieurs facteurs de la coagulation, mais elle peut également exister quand certains éléments sont déficitaires, d'autres en excès compensant la carence des premiers.

Plus l'hypercoagulabilité est forte, plus le traitement initial devra être intensif afin d'obtenir un allongement rapide et durable du temps de coagulation.

Si le test de tolérance à l'héparine est normal il faut instituer un traitement prudent par les anticoagulants, sous contrôles biologiques très fréquents.

Enfin il existe des thromboses avec tests de tolérance à l'héparine en hypocoagulabilité. Il ne faut tenir compte que des hypocoagulabilités franches et considérer comme normale une tolérance inférieure de 1 à 2' à celle du témoin. Les anticoagulants devront encore être administrés avec une plus grande prudence.

Le test à l'héparine nous donne pour la première fois un moyen valable et sûr de conduire convenablement la thérapeutique.

Il faut en effet, obtenir une hypocoagulabilité rapide mais surtout constante. En moyenne un allongement du test de tolérance de 4' à 6' par rapport au témoin

correspond à une hypocoagulabilité suffisante. C'est cette différence de coagulabilité que nous cherchons à obtenir chez nos malades. Voici à titre d'exemple la façon dont nous établissons le parallèle entre les taux de prothrombine et les tests de tolérance à l'héparine, chez un sujet indemne de déficience hépatique.

<u>Taux de prothrombine</u>	<u>Test de tolérance à l'héparine</u>
100%	Hypercoagulabilité Isocoagulabilité Légère hypocoagulabilité de 30"
70%	Hypocoagulabilité de 1'
50%	Hypocoagulabilité de 2'
40%	Hypocoagulabilité de 4'
20%	Hypocoagulabilité de 7' à 8'

Ce tableau n'a certes pas une valeur absolue car le taux de prothrombine est sujet à des variations très irrégulières puisqu'il ne correspond qu'à un stade de la coagulation. Rappelons encore que la prothrombinémie peut être très basse et coexister avec une hypercoagulabilité au test à l'héparine, quand les malades ont une déficience hépatique.

Inversement tant que le taux de prothrombinémie restera supérieur à 50% même si l'hypocoagulabilité trouvée au test à l'héparine semble insuffisante, il faudra craindre le retour à l'hypercoagulabilité à l'arrêt du traitement.

L'intérêt du test à l'héparine réside dans son extrême sensibilité qui permet de prévoir à temps le sens des variations de la crase sanguine, et d'éviter à la fois les inconvénients d'une administration insuffisante et les dangers d'une posologie trop intensive.

7- Le test à l'HIRUDEX :

apparu plus récemment, est un nouveau progrès apporté à l'étude de la coagulation sanguine.

Son principe actif est l'hirudine, substance extraite de la tête de sangsue.

Nous l'avons fréquemment utilisé pour étudier in vitro l'état de la coagulation des malades que nous avons suivis.

Cette méthode a attiré notre attention pour plusieurs raisons d'ordre technique:

- les solutions d'hirudex utilisées se trouvent dans le commerce à des dilutions directement utilisables,
- les ampoules contenant les dilutions ont une forme permettant leur emploi comme tube à hémolyse, ce qui nous permet d'observer les phénomènes de coagulation, à l'abri des erreurs dues à l'utilisation d'un matériel insuffisamment propre (ce qui provoque d'importantes modifications du temps de coagulation).
- les solutions d'hirudine sont dans l'ensemble plus stables que les solutions d'héparine.
- avec cette méthode, la coagulation dans les tubes se produit d'une façon plus franche, le plasma passant d'un seul coup de l'état de sol à celui de gel. Avec l'héparine au contraire, lors de l'étude des temps de coagulation fortement allongés, il se produit un phénomène de coagulation incomplète, entravant considérablement la lecture.
- la sensibilité du test serait environ 3 fois supérieure à celle du test à l'héparine (une différence de 7' entre le témoin et le malade au test de tolérance à l'héparine se traduit par 17 minutes d'écart avec le test à l'hirudex).
- l'action de l'extrait des têtes de sangsues étant marquée sur la réaction prothrombine-thromboplastine, mais étant très faible sur la thrombine, c'est le test de choix au cours des traitements par le tromexane.

Bien que l'extrait de têtes de sangsues agisse tout particulièrement sur un temps de la coagulation, il donne quand même une bonne appréciation de la coagulation, il y a d'ailleurs parallélisme entre les courbes de tolérance à l'héparine et celles à l'hirudex.

Le Docteur BAY a comparé les résultats fournis par les deux tests dans plus de 150 cas et les a trouvés absolument comparables, sauf au voisinage de la normale où il existe un petit décalage de 2 à 4 minutes. C'est pourquoi ce test a été appelé amplificateur du temps de coagulation.

Technique du test à l'Hirudex :

Elle a été décrite par Michel BAY.

Temps préparatoire :

Il consiste à avoir un matériel de laboratoire extrêmement propre, passé pendant 24 heures dans un mélange sulfochromique, puis rincé à l'eau distillée.

Ce test comme celui à l'héparine nécessite un sang témoin. On emploie chaque fois 3 ampoules d'hirudex diluées respectivement à 1/8, 1/6, 1/4.

Ces ampoules sont portées au bain-marie qui doit rester à 37° pendant toute la durée du test, pour éviter des variations importantes de la rapidité de coagulation. En cinq minutes la température des ampoules est devenue suffisante, on verse alors 0,5 cc. de plasma dans chacune d'elles.

Pour homogénéiser le mélange, on retourne deux fois de suite chaque tube sur le pouce, lentement et complètement. La coagulation est vérifiée par inclinaison du tube. La prise étant brutale et franche, il faut une surveillance constante.

Les temps de coagulation obtenus pour le plasma témoin sont respectivement de :

5 à 6 minutes	pour une dilution de 1/8				
8 à 9	"	"	"	"	1/6
13 à 15	"	"	"	"	1/4

Un plasma sera dit: isocoagulable quand il coagule dans le même temps que le témoin.

" " :hypocoagulable " " un temps plus long que le témoin.

" " :hypercoagulable " " un temps plus court que le témoin.

Il reste maintenant à déterminer quand, et comment il est utile de se servir du test à l'hirudex (c'est ce que nous allons faire à l'aide de 10 observations de malades suivis par cette méthode).

Comme pour le test à l'héparine nous présenterons ces malades selon les résultats obtenus lors du 1er examen.

Sur 10 cas nous avons eu au départ :

- 3 hypercoagulabilités,
- 3 isocoagulabilités,
- 4 hypocoagulabilités.

I. Malades ayant un test à l'hirudex en hypercoagulabilité avant tout traitement :

11ème observation :

Monsieur SAU.... âgé de 69 ans, venait régulièrement consulter dans le service du Docteur OFFRET à Cochin, quand le 30 septembre 1952 on constata lors d'un examen systématique, que l'acuité visuelle jusqu'alors à 10/10 de chaque côté, était tombée à 2/10 du côté gauche.

Un bilan oculaire fut pratiqué à cette date :

Les réflexes et le tonus étaient normaux, mais on découvrait au fond d'oeil gauche l'existence d'une thrombose de la veine temporale supérieure.

Un test à l'héparine demandé à cette date, était en hypercoagulabilité de 1'45" et le taux de prothrombine à 92% . Trouvant à ce moment là l'hypercoagulabilité trop faible, on n'osa pas prescrire un traitement par les anticoagulants, et l'on se contenta de donner du Rutascol et de l'Iodaseptine.

Le 24 octobre l'acuité visuelle baisse encore à gauche où elle est inférieure à 1/10.

L'examen du fond d'oeil révèle de nouvelles thromboses touchant pratiquement toutes les branches de la veine centrale, à peu de distance de leur émergence de la papille, s'accompagnant d'importantes flaquas hémorragiques.

Le test à l'héparine est en isocoagulabilité, et le taux de prothrombine à 100%. On diffère encore le traitement anticoagulant.

Le 25 novembre le fond d'oeil gauche présente toujours de grandes flaquas hémorragiques. On constate qu'au fond d'oeil droit les veines sont dilatées et qu'il existe de nombreux signes du croisement.

Le 22 décembre après avoir constaté que l'état oculaire du malade ne s'était nullement amélioré on demanda un nouveau test à l'hirudex, qui décéla une hypercoagulabilité de 4'30" et un nouveau taux de prothrombine encore à 100 %. C'est ainsi, que trois mois après le début des troubles, un traitement par le tromexane fut entrepris et conduit de la façon suivante :

- 3 comprimés le 22 décembre,
- 2 comprimés les 23 et 24 décembre
- 1 comprimé les 26 et 27 décembre,
- 1/2 comprimé du 28 décembre au 4 janvier;

Le 5 janvier le tromexane est arrêté et

le 6 janvier le taux de prothrombine est à 28%, tandis que l'hypocoagulabilité atteint 3'30" au test à l'hirudex. A cette date l'acuité est toujours à 10/10 à droite, et est remontée à 7/10 à gauche sans que le fond d'oeil soit modifié.

Le 9 février 1953 soit un mois après l'arrêt du tromexane, le taux de prothrombine est encore à 26% et l'hypocoagulabilité atteint 7' au test à l'hirudex. L'acuité et le fond d'oeil du côté gauche sont inchangés depuis le dernier examen.

Le 17 avril 1953 l'acuité est à 8/10 à gauche, mais le fond d'oeil demeure pratiquement inchangé.

Le 17 mai le test à l'hirudex est en hypercoagulabilité de 2' et le taux de prothrombine à 80%.

Le traitement par le tromexane est repris à raison de 1/2 comprimé par jour pendant 8 jours.

Le malade reste sous surveillance et :

le 7 août on constate que l'acuité visuelle de l'oeil gauche atteint 9/10, tandis qu'au fond d'oeil les hémorragies se pigmentent. A cette date, le taux de prothrombine est à 70%, et il existe une hypocoagulabilité de 5' au test à l'hirudex. Le malade est traité par le Résivit pour une durée de trois mois.

Le 26 janvier 1954 l'acuité visuelle à droite comme à gauche atteint 10/10. Le fond d'oeil gauche se modifie : des néo-vaisseaux apparaissent, les anciennes hémorragies se pigmentant, tandis qu'à droite on découvre des signes de préthrombose.

Le 2 février l'acuité est toujours à 10/10 de chaque côté, mais la tension oculaire augmente légèrement à droite.

De la solurutine aminophylline phénobarbital est prescrite en même temps que de la vitamine P en intra-musculaire.

La tension oculaire redevient rapidement normale.

Le 30 mars la vision est de 10/10 de chaque côté, la tension oculaire est normale aux doigts, il existe une encoche inféro-nasale dans le champ visuel périphérique de l'oeil gauche. Le fond d'oeil nous montre une pigmentation des anciennes hémorragies, un vaisseau thrombosé engainé de blanc, l'extension progressive des néovaisseaux sur les anciennes hémorragies.

On prescrit au malade un traitement à la solurutine aminophylline phénobarbital à raison de 3 comprimés par jour une semaine sur deux.

Conclusion :

L'intérêt de cette observation réside :

1°- dans la confirmation du pouvoir amplificateur du test à l'hirudex par rapport au test à l'héparine. En effet alors qu'avec les tests à l'héparine on avait trouvé une hypercoagulabilité de 1'45" ou une isocoagulabilité quelques jours plus tard, avec le test à l'hirudex, l'hypercoagulabilité est passée à 4'30". Nous avons donc noté dans ce cas encore le petit décalage entre les deux tests signalés par BAY.

2°- Grâce à cet exemple, où le traitement fut différé trois mois, parce que l'hypercoagulabilité avait été jugée insuffisante, nous confirmons encore la nécessité d'entreprendre, dès que possible, un traitement anticoagulant d'épreuve même si les tests biologiques sont voisins de la normale. Il ne faut jamais méconnaître la possibilité d'une hypercoagulabilité potentielle, parfois beaucoup plus importante qu'on ne le soupçonnait de prime abord.

3°- Du point de vue clinique cette observation est un des plus beaux succès que nous ayons pu constater et ce, en dépit d'un traitement beaucoup trop tardif.

(tableau page suivante)

<u>Chronologie</u>	<u>Traitement</u>	<u>Taux de pro-thrombine.</u>	<u>Tests</u>	<u>Résultats cliniques</u>
30 sept 52	Ritascol + iodaseptine	92%	hyper 1'45 (héparine)	VOD 10/10 VOG 2/10 FOG : thrombose de la veine temporale supérieur
24 octo.		100%	Isocoagu. (héparine)	VOD 10/10 VOG moins 1/10 FOG thrombose de toutes les branches de la veine centrale.
22 déc.	tromexane	100%	hyper 4'30 (hirudex)	
23 "	3 comp.			
24 & 25	2 "			
26 & 27	1 "			
28 déc. au 4 jan.	1/2 "			
6 jan.	arrêt du tromexane	28%	hypo 3'30" (hirudex)	VOD 10/10 VOG 7/10 FOG sans changement.
9 fèv.		26%	hypo 7' (hirudex)	
17 avril				VOD 10/10 VOG 9/10 FOG idem
du 17 mai au 25 mai	tromexane 1/2 c/jour	80%	hyper 2'	
7 août	Résivit	70%	hypo 5'	VOD 10/10 VOG 9/10 FOG hémorragies se pigmentent.
26 jan 54				VOD-G 10/10 FOG pigmentation des hémorragies néo-vaisseaux. FOD signes de préthrombose.
2 fèv. 54	solurutine aminophylline phéno barbitol + vit. P			VOD-G 10/10
30 mars 54	"			VOD-G 10/10

12ème observation :

BRE... Albert 61 ans, se présente pour une baisse de vision le 25 août 1953 à la consultation d'ophtalmologie de l'hôpital Cochin, baisse survenue dans la matinée du 13 août sans signes prémonitoires, brusquement la vue se troubla et diminua fortement.

L'examen pratiqué à cette date montre :

à droite : une acuité visuelle, qui après correction est de 5/10.

à gauche une acuité visuelle de 10/10 après correction.

De chaque côté tension et réflexes sont normaux.

L'examen du fond d'oeil pratiqué après dilatation montre :

à droite : une image typique de thrombose de la veine centrale avec oedème papillaire, hémorragies en flâques et en flammèches, s'étendant jusqu'à la périphérie, des exsudats importants, des veines dilatées disparaissant par endroit dans l'oedème.

à gauche : le fond d'oeil est celui d'un scléreux : artères grêles, rigides, cuivrées, signes du croisement.

Au point de vue général, signalons l'existence d'artères saillantes, rigides, un pouls régulier, un signe de la sonnette. La tension artérielle est de 19-12. Le malade se présente donc comme un scléreux artériel.

Les examens de laboratoire aussitôt demandés révèlent un taux de prothrombine à 100% et une hypercoagulabilité de l'au test à l'hirudex.

Un traitement anticoagulant est alors entrepris de la façon suivante :

le 25 août	:	3 comprimés de tromexane	
le 26 août	:	2	" "
les 27 et 28 août	:	1	" "
les 29,30,31 août	:	1/2	" "

Le 1er septembre l'acuité visuelle à droite est toujours de 5/10.

Le taux de la prothrombine est de 70% et l'hypo-coagulabilité de 30".

le tromexane est arrêté et remplacé par de la vitamine C et de l'adrénoxyl.

Le 2 octobre l'acuité visuelle tombe à 2/10 à droite mais reste à 10/10 à gauche. Les hémorragies commencent à régresser au fond d'oeil droit surtout entre 6 et 9 heures.

Le malade est alors traité par de la solurutine à raison de 3 comprimés par jour, trois semaines par mois.

Le 20 novembre l'acuité demeure sans changement à droite comme à gauche, le fond d'oeil ne s'est pas modifié.

A cette date le malade échappe à notre surveillance et n'est revu que le :

8 février 1954 : son acuité visuelle est réduite à droite à la perception lumineuse, la tension et les réflexes sont normaux. Le fond d'oeil droit est occupé entièrement par une hémorragie abondante.

Le taux de prothrombine est alors de 100%. Le test à l'hirudex montre une hypocoagulabilité de 3'30".

On fait une nouvelle cure de tromexane avec :

2 comprimés les 8 , 9 , 10 février.

Le 12 février le malade est hospitalisé et est soumis à une perfusion lente de novocaïne, sous contrôle d'un anesthésiste-réanimateur. Il reçoit ainsi les 13 et 14 février 0,50 g. de penthotal et 2 g. de novocaïne en solution dans 500 cc. de sérum glucosé salé. Cette perfusion est précédée et suivie par la prise de 0,50 g. de gardénal per os.

Le 15 février l'acuité est de 2/50 à droite,
le malade est traité par une injection
sous cutanée de 0,045 g. d'hexaméthioniu

Le 19 février fond d'oeil et acuité de l'oeil droit sont toujours les mêmes.

Le 26 février la situation ne s'est pas améliorée.

Le 8 mars le taux de prothrombine est de 100%, le test à l'hirudex donne une hypocoagulabilité de 4'.

Le 29 mars l'acuité reste inchangée mais au fond d'oeil les hémorragies se pigmentent, le malade est traité par la solurutine.

Le 24 mai l'acuité est toujours la même, la papille est floue au fond d'oeil droit et des manchons de péri-vascularite apparaissent.

Le 22 juin l'acuité est aussi basse et les processus de péri-vascularite augmentent au fond d'oeil.

Le 14 août la situation est inchangée.

Conclusion :

L'observation de ce malade est celle d'un échec thérapeutique complet.

Pourtant le traitement a été commencé dans des délais satisfaisants, mais les doses de tromexane prescrites étaient probablement insuffisantes en raison de l'indocilité du malade qui refusait les tests. Il n'a jamais été possible d'obtenir une hypocoagulabilité assez importante de ce fait.

D'autre part ce malade était un polyscléreux, en but aux accidents vasculaires à répétition, il aurait dû cependant être amélioré par un traitement anticoagulant suffisant et prolongé.

(tableau page suivante).

<u>Chronologie</u>	<u>Traitement</u>	<u>Taux de pro-thrombine</u>	<u>Tests à l'hindex</u>	<u>Résultats cliniques</u>
17 août 53				début des troubles
25 août	tromexane 3 comp.	100%	hyper 1'	VOD 5/10 VOG 10/10 FOD thrombose de la veine centrale.
26 août	2 "			
27 et 28	1 "			
29,30,31	1/2 "			
1er sept.	arrêt du traitement. vitamine C + adrenoxyl	70%	hypo de 30"	VOD 5/10 VOG 10/10
2 oct.	solurutine			VOD 2/10 VOG 10/10 FOD régression des hémorragies
20 nov.	le malade échappe à notre surveillance			vision et fond d'oeil inchangés.
8 fèv.	tromexane	100%	hypo 3'30"	VOD perception lumineuse
9 fèv.	2 compr.			FOD hémorragies très abondantes
10 fèv.	2 "			
11 fèv.	arrêt du tromexane			
13 et 14	perfusion IV de novocaïne 2 g.			
19 fèv.				vision et fond d'oeil inchangés.
8 mars		100%	hypo de 4'	
14 août				VOD 1/50 VOG 10/10 FOD trouble flou papillaire périvasculaire.

Rappelons enfin l'observation IV exposée au chapitre deux, qui ayant une hypercoagulabilité de 4' au départ au test à l'hirudex a rapidement été en hypocoagulabilité, grâce à un traitement d'attaque intensif, puis suffisamment prolongé à des doses relativement faibles. Chez cette malade le résultat clinique fut excellent.

II. Malades ayant un test à l'hirudex en isocoagulabilité lors du premier examen de laboratoire :

13ème observation :

AT... Louise 53 ans est suivie depuis 1951 par le Docteur Chauvet qu'elle vint consulter pour la première fois le 23 avril 1951.

A cette date, cette malade hypertendue chronique, ayant une tension voisine de 29-14 se plaignait de trouble visuel, de mouches volantes.

L'acuité visuelle est néanmoins de 10/10 de chaque côté.

Les tonus oculaire, le champ visuel et les réflexes sont normaux.

L'examen du fond d'oeil met en évidence à droite comme à gauche une rétinite hypertensive s'accompagnant d'hémorragies, d'exsudats, surtout abondants dans la région supéro-temporale droite.

Le 23 juin 1951 la tension artérielle a baissé sous l'action du traitement à 23-12.

L'acuité visuelle est toujours à 10/10 de chaque côté. Au fond d'oeil à droite on ne découvre que des exsudats dans la région nasale ; à gauche est apparue une demi-couronne d'exsudats interpapillo-maculaires, des séquelles d'hémorragie sont visibles au niveau de la macula. La tension de l'artère centrale de la rétine est imprenable des deux côtés.

Le traitement prescrit se compose de vitamines P et de Rutine.

La malade est suivie régulièrement, une amélioration nette est enregistrée les mois suivants.

Le 4 avril 1952 la malade revient voir le Docteur Chauvet pour un trouble visuel marqué, apparu 48 heures plus tôt, localisé à l'oeil droit. A cette date sa tension artérielle est de 21,5 - 11.

L'acuité visuelle après correction est de 10/10 à droite, comme à gauche. Les autres examens sont normaux, sauf l'examen du fond d'oeil qui décèle à droite : une préthrombose de la veine temporale inférieure avec quelques taches hémorragiques aux carrefours vasculaires. Du côté gauche la demi-couronne d'exsudats maculaires existe toujours.

Un test à l'hirudex pratiqué montre une coagulabilité normale et un taux de prothrombine à 100%. Un traitement par la rutine et le tromexane est prescrit (2 c, 2 c, 1 c, 1 c, 1/2 c, 1/2 c, 1/2 c).

Le 12 avril le taux de prothrombine n'est plus que de 50% et le test à l'hirudex est en hypocoagulabilité de 2'.

Le traitement par le tromexane est suspendu.

L'acuité visuelle est à 10/10 de chaque côté.

Au fond d'oeil, les signes de préthrombose diminuent, la veine est moins dilatée, les hémorragies régressent.

Le 9 juillet l'acuité demeure toujours à 10/10.

au fond d'oeil droit, il existe ni hémorragies ni exsudats, mais on remarque 3 étranglements siégeant sur la veine temporale inférieure. Des deux côtés des signes d'hypertension et d'artérite sont notés.

La malade est traitée par de la rutine en comprimés.

Le 26 octobre 1952 la malade vient consulter, car depuis 48 heures, un voile devant l'oeil droit gêne sa vision. En effet l'acuité à droite ne dépasse pas 2/10, à gauche elle est toujours de 10/10. Les réflexes, le tonus, et le champ visuel sont normaux.

Le fond d'oeil droit après dilatation montre une veine temporale inférieure rompue au voisinage de la papille, une nappe hémorragique importante et des exsudats. Le fond d'oeil gauche n'est pas modifié. La tension de l'artère centrale de la rétine n'est pas prenable.

A cette date la prothrombinémie est de 100% et le test à l'hirudex en isocoagulabilité.

La malade est traitée par de la vitamine C en injection intraveineuse, de la rutine et du tromexane.

Elle prend le 22 octobre 3 comprimés de tromexane

les 23 et 24 2 " " "

du 25 oct. au 6 nov. 1 comp. " "

Le 6 novembre la vision est remontée à 4/10 à droite, est restée à 10/10 à gauche.

Au fond d'oeil droit, la veine temporale inférieure est filiforme et l'artère temporale inférieure est entourée d'un épais manchon de péri-artérite, au milieu de nombreuses hémorragies et d'exsudats.

Le fond d'oeil gauche est toujours identique.

Le taux de prothrombine est de 55% , l'hypocoagulabilité au test à l'hirudex est de 1'30". Le traitement par le tromexane est poursuivi à la dose de 1 comprimé par jour jusqu'au 11 novembre.

Les 11 et 12 novembre cette dose est diminuée à 1/2 comp.

Le 13 novembre le taux de prothrombine est de 46%, et l'hypocoagulabilité de 3'30". On continue le tromexane du 13 au 24 novembre à raison d'un comprimé par jour.

Le 17 novembre l'acuité visuelle est à 5/10 à droite, 10/10 à gauche. Le fond d'oeil à droite comme à gauche demeure inchangé. On ajoute au traitement par le tromexane, du Nicyl et du rutasccl à la kaléone.

Le 24 novembre la prothrombine est à 38% , l'hypocoagulabilité atteint 8'. Le traitement par le tromexane est continué à la dose de 1/2 comprimé par jour pendant 3 jours puis est arrêté le 27 novembre.

Le 8 décembre le taux de prothrombine est de 60%, mais l'hypocoagulabilité reste à 6'30".

Le 13 février 53 la tension artérielle est de 21,5 - 11

l'acuité visuelle de chaque côté est de 9/10 après correction.

au fond d'oeil droit la veine inféro-temporale et ses ramifications sont blanches et sclérosées, des néo-vaisseaux apparaissent en grand nombre, il n'y a pas d'hémorragies, mais toujours des signes du croisement et d'artérite.

Le 23 février 1953 le taux de prothrombine est remonté à 100%, l'hypocoagulabilité sanguine indiquée par le test à l'hirudex est de 3'. La malade est traitée par le Rutascol à la Kalléone.

Le 13 avril la prothrombine est à 100%, mais l'hypocoagulabilité reste à 3'.

l'acuité, l'état du fond d'oeil et le traitement demeurent sans changement.

Le 6 juillet le taux de prothrombine est de 100%, l'hypocoagulabilité de 1'30" seulement.

Le 2 octobre la tension artérielle est de 26-11

la vision reste de chaque côté à 9/10

le fond d'oeil droit n'a ni hémorragies, ni exsudats, mais de nombreux signes du croisement, les artères sont segmentées, des reliquats d'exsudats maculaires persistent

le fond d'oeil gauche est toujours semblable, la tension de l'artère centrale est de 115.

Le traitement est composé de Rutascol à la kalléone et de Nicyl.

Le 23 novembre le taux de prothrombine est à 100% et le test à l'hirudex indique une hypercoagulabilité de 30".

Le traitement par le tromexane est alors repris aux doses suivantes :

2 comprimés le 24 novembre,

1 comprimé les 25 et 26

1/2 comprimé les 27 et 28.

Le 15 février 1954 l'acuité et le fond d'oeil demeurent sans changement. Les tests de laboratoire indiquent un taux de prothrombine à 100% et une hypercoagula-

bilité de 2', un traitement d'entretien est institué, il se compose de

2 comprimés de tromexane le 16 février

1 " " les 17 et 18

1/2 " " les 19 et 20

Le 21 février la tension artérielle est remontée à 24-12. La malade se plaint d'asthénie, de surmenage. Elle est alors traitée par l'acé-choline, le penthrorium et le nicyl papaveriné.

La vision reste à 10/10, au fond d'oeil on retrouve des reliquats d'hémorragie, des néo-vaisseaux parcourant le pôle postérieur, une veine temporale inférieure et ses branches sclérosées, des exsudats disséminés sur toute la rétine, une dégénérescence maculaire évolutive.

A gauche, il existe au fond d'oeil de nombreux signes du croisement, des signes d'artérite, une dégénérescence maculaire, mais ni hémorragie ni exsudats.

Le 1er mars 1954 le taux de prothrombine est de 100% l'hypercoagulabilité de 2'. La malade est à nouveau soumise au traitement par le tromexane à la dose de

2 comprimés les 2 et 3 mars,

1 comprimé les 4, 5 et 6 mars.

Depuis cette date la malade est régulièrement suivie, son acuité visuelle et son fond d'oeil de chaque côté demeurent sans changement, les épreuves de laboratoire restent en hypocoagulabilité.

Conclusion :

On peut citer cette observation comme un exemple de traitement bien conduit sous contrôle des tests à l'hirudex. Lors de l'apparition de la thrombose de la veine temporale inférieure droite, le tromexane fut prescrit à doses suffisantes et prolongé plus d'un mois jusqu'à l'obtention d'une hypocoagulabilité suffisante 6' à 8', associée à la baisse à 38% du taux de prothrombine.

Chaque fois que les tests montrent une tendance à l'hypercoagulabilité on reprend une cure de tromexane. Ainsi suivie la malade évitera certainement d'autres accidents thrombotiques. Remarquons encore que la récupération visuelle chez cette personne a été totale.

Pour conclure signalons que chez cette malade aussi l'hypercoagulabilité était latente et qu'elle s'est objectivée seulement un an et demi après le début du traitement anticoagulant, ce qui prouve une fois de plus la nécessité des traitements d'épreuve par le tromexane chez de tels sujets.

<u>Chronologie</u>	<u>Traitement</u>	<u>Taux de pro-thrombine</u>	<u>Tests à l'hirudex.</u>	<u>Résultats cliniques</u>
23 avril 51				VOD-G 10/10 FOD-G rétinite hypertensive
23 juin 51	Rutine + vit. P			VOD-G 10/10 FOD-G exsudats + hémorragies
4 avril 52	tromexane	100%	isocoag.	VOD-G 10/10 FOD : signe de préthrombose.
5 et 6 avr.	2 compr.			
7 et 8 "	1 "			
9,10,11 "	1/2 "			
12 avril	arrêt du traitement	50%	hypo 2°	VOD-G 10/10 FOD : diminution des signes de préthrombose.
9 juillet	Rutine			VOD-G 10/10 FOD : 3 étranglements de veine temporale inf.
21 oct.	vit. C + rutine + tromexane	100%	isocoag.	VOD : 2/10 N.A. VOG 10/10 FOD thrombose de la veine temporale infér.
22 "	3 compr.			
23 et 24	2 "			

Chronologie	Traitement	Taux de pro-thrombine	Tests à l'hirudex	Résultats cliniques
25 oct. au 6 nov.	1 compr. 	55%	hypo 1'30"	VOD 4/10 VOG 10/10 FOD veine tempo- rale infé. entou- rée d'hémorragies et d'exsudats.
7 au 10	1 "			
11-12 nov.	1/2 "			
13 au 23"	1 "	46%	hypo 3'30"	VOD 5/10 VOG 10/10 FO inchangé
24 au 26"	1/2 "	38%	hypo 8'	
27 nov.	arrêt tt.			
8 déc.		60%	hypo 6'30"	
18 fév.53				<u>VOD-G 9/10</u> FOD sclérose de la veine tempo- rale inf. Néo- vaisseaux.
23 fév.	Rutascol à kalléone	100%	hypo 3'	
13 avr.		100%	hypo 3'	idem
6 juil.		100%	hypo 1'30"	
2 oct.	Rutascol à kalléone + nicyl			VOD-G 9/10 FOD-G ni hémor- ragie ni exsudat
23 nov.	tromexane	100%	hyper 30"	
24 "	2 comprimés			
25 et 26	1 "			
27 et 28	1/2 "			
15 fév.54	tromexane	100%	hyper 2'	VOD-G 9/10 FO idem
16 fév.	2 compr.			
17 et 18	1 "			
19 et 20	1/2 "			
21 fév.	arrêt trait.			
1er mars	tromexane			malade est touj. suivie.
2-3 "	2 comp.			VOD-G 10/10
4-5-6 "	1 "			FO sans changt.

14ème observation :

BOU... Marthe, âgée de 55 ans, a été envoyée au Docteur OFFRET par son médecin traitant, le 25 février 1954 pour trouble visuel de l'oeil droit apparu dans le courant du mois d'août. Le trouble visuel d'abord localisé à la partie droite du champ visuel de l'oeil s'étendit rapidement à tout l'oeil.

L'examen pratiqué le 25 février révèle :

- une acuité visuelle de 7/10 à droite sans correction
de 9/10 à gauche " "
- l'étude du fond d'oeil permet de constater :

à droite : l'existence d'une thrombose intéressant le territoire des veines nasale et temporale supérieures, s'objectivant par des hémorragies radiées partant de la papille et allant jusqu'à la périphérie. On note également la présence de signes de préthrombose sur la veine nasale inférieure, et des hémorragies et des exsudats disséminés dans toute la rétine. La macula est invisible.

à gauche : les artères sont grêles, il existe quelques petits exsudats le long d'une artère.

Dans les antécédents de cette malade on retrouve la notion d'un épisode hémiplegique, ayant duré deux jours en 1951. La malade est d'autre part une hypertendue chronique dont la tension maxima reste toujours au voisinage de 24 .

La patiente est soumise immédiatement à un traitement à base de solurutine - aminophylline - phénobarbital. On demande le jour même des examens de laboratoire.

Le 2 mars 1954 le taux de prothrombine est à 100%
le test à l'héparine est en isocoagulabilité

On institue donc un traitement d'épreuve par le tromexane, de la façon suivante :

le malade prend du 2 au 5 mars inclus, 2 comprimés par jour et du 6 au 11 mars 1/2 comprimés.

Le 11 mars il existe une hypocoagulabilité de 1'15" au test à l'héparine.

L'acuité et le fond d'oeil restent inchangés. Considérant les antécédents hémiplegiques de cette malade, on n'ose poursuivre plus longtemps le traitement par les anticoagulants mais on continue à suivre tous les 10-15 jours l'évolution de la thrombose.

Le 26 mars aucune modification n'est constatée dans l'état oculaire.

Le 9 avril la malade revient consulter et on lui prescrit trois injections rétrobulbaires d'hyaluronidase et de cortisone les 9 - 20 et 27 avril. Les injections n'étant pas supportées furent suspendues.

Le 4 mai l'acuité demeure inchangée tandis qu'au fond d'oeil les hémorragies commencent à régresser d'une façon importante.

Du 5 mai au 30 août : la régression des hémorragies s'accroît tandis que la veine temporale supérieure paraît interrompue en deux points, noyée dans des exsudats blancs. Il existe des plages de dégénérescence rétinienne dans le secteur temporal. L'acuité reste à 8/10 à droite, à 10/10 à gauche.

A cette date le traitement prescrit se compose de solurutine et d'héparine lipocœlique per os pour une durée de 2 mois.

Le 9 novembre un nouvel examen est pratiqué :

l'acuité visuelle est tombée à 4/10 à droite,
mais est restée à 10/10 à gauche.

Le fond d'oeil droit est occupé par une couronne d'exsudats péri-maculaires, tandis que les hémorragies se pigmentent. On note l'existence de signes de préthrombose sur la veine temporale inférieure.

A gauche, les artères sont grêles et spasmées.

Le 19 novembre :

Le taux de prothrombine est à 100%,
le test à l'héparine est en hypercoagulabilité de 3'30".

la reprise du tromexane est donc justifiée par le laboratoire comme par la clinique.

La malade prend successivement :

3 comprimés le 19 novembre
2 " les 20 et 21
1 " le 22
1/2 " du 22 au 30.

Le 1er décembre le taux de prothrombine est tombé à 35%
l'hypocoagulabilité au test à l'hirudex atteint 5⁹.

l'acuité visuelle reste inchangée,

au fond d'oeil ne persistent que de petites hémorragies périphériques, ailleurs les hémorragies ont régressé mais ont fait place à une dégénérescence rétinienne et circummaculaire. A trois diamètres de la papille on trouve compris entre artères et veines temporales supérieures des plis radiés constituant un début de gliose rétinienne. Enfin un réseau admirable apparaît au niveau de la papille.

Pour éviter tout danger de complications hémorragiques on suspend momentanément le tromexane.

Le 15 décembre l'acuité est à 2/10 à droite,
à 7/10 à gauche.

L'examen ophtalmoscopique ne révèle à gauche ni hémorragie, ni exsudats, mais de nombreux signes du croisement: à droite, des séquelles de thrombose avec plage de nécrose rétinienne blanche, vaisseaux sclérosés. La gliose rétinienne au niveau de la temporale supérieure s'accentue ainsi que le réseau admirable au niveau de la papille.

A cette date, la prothrombinémie est à 70% et la malade a de nouveau une hypercoagulabilité de 2' au test à l'hirudex. On décide donc de reprendre le tromexane à faible dose : 1/2 comprimé par jour, pendant 4 semaines.

Le 13 janvier 1955 la malade est revue avec un taux de prothrombine à 29% et une hypocoagulabilité de 2' à l'hirudex. On suspend donc le tromexane. L'état oculaire de la malade n'a subi aucune modification depuis le précédent examen.

Revue en février puis en mars la situation oculaire est la suivante :

acuité de 4/10 à droite, 10/10 à gauche,
glio-rétinienne et réseau admirable juxta-pa-
pillaire au fond d'oeil droit.

Signalons enfin que cette malade bien que suivie régu-
lièrement pour sa tension artérielle, n'est ja-
mais descendue au-dessous de 22 et reste donc
toujours susceptible d'avoir des accidents d'ordre
hémiplégique.

<u>Chronologie</u>	<u>Traitement</u>	<u>Taux de pro- thrombine</u>	<u>Tests</u>	<u>Résultats cliniques</u>
25-3-54				OD thrombose de la veine centrale VOD 7/10 VOG 9/10
2-3-54	tromexane 2 compr.	100%	isocoa. héparine	
3-4-5mars	2 "			
6 au 10"	1/2 "			
11 mars		70%	hypo 1'15"	VOD 7/10 FOD idem
26 "				idem
9 avril	R.B. hyalu- ronidase + cortisone			
20 "	"			
27 "	"			
4 mai	arrêt des retro B.			VOD 7/10 FOD régression des hémorragies
30 août	solurutine + héparine lipocaique			VOD 7/10 FOD séquelles de thrombose exsudats maculaires
9 nov.				VOD 4/10 VOG 10/10 FOD exsudats macu- laires, hémorragies pigmentées.
19 nov.	tromexane 3 comprim.	100%	hyper 3'30" hirudex	

Chronologie	Traitement	Taux de pro-thrombine	tests	résultats cliniques
20 et 21 nov	2 compr.			
22 nov.	1 "			
du 23 au 30	1/2 "			
1er déc.	arrêt du tromexane	35%	hypo 5' hirudex	VOD 4/10 FOD dégénérescence rétinienne Réseau admirable au niveau de papille.
15 déc. au 12 jan.55	tromexane 1/2 comp.	70%	hyper 2' hirudex	VOD 2/10 FOD gliose rétinienne + réseau admirable
13 janv.	arrêt du tromexane	29%	hypo 2'	idem
mars 55				VOD 4/10 VOG 10/10 FOD gliose rétinienne.

Conclusion :

Cette malade, bien que vue tardivement, a été très correctement traitée et suivie à l'aide de tests. A ce sujet remarquons le léger décalage qui existe entre le test à l'héparine en isocoagulabilité et le test à l'hirudex en hypercoagulabilité de 2'.

L'apparition d'une gliose rétinienne chez cette femme a hélas conduit à un échec thérapeutique.

Rappelons l'observation IV déjà développée au chapitre deux, où le malade fut suivi par des tests à l'hirudex. En isocoagulabilité au départ, il avait une hypocoagulabilité de 6'30" au bout de 6 jours de traitement et une hypocoagulabilité de 7' après un mois de tromexan. Ainsi ce malade chez qui la récupération visuelle fut totale, a parfaitement réagi au traitement anticoagulant.

III. Malades avant des tests à l'hirudex en hypocoagulabilité avant tout traitement :

SUS... Amélie, âgée de 64 ans, était suivie depuis plus de trois ans, comme hypertendue artérielle, quand lors d'un examen pratiqué :

en octobre 1951 on remarque que l'acuité visuelle de 10/10 à droite est à 5/10 à gauche seulement. De fait, si l'examen ophtalmologique révèle de chaque côté l'existence de quelques signes du croisement, il permet de découvrir du côté gauche une préthrombose de la veine temporale inférieure engainée d'un manchon blanc, et dilatée en amont du croisement artério-veineux.

Le 4 avril 1952 le malade revient consulter pour une baisse de vision.

A droite, on constate que l'acuité reste inchangée, tandis qu'à gauche elle ne dépasse pas 3/10.

Le fond d'oeil gauche, est occupé par une flaque hémorragique dans laquelle disparaît le macula, et on porte le diagnostic de thrombose de la veine temporale inférieure.

La malade est alors traitée par les vasodilatateurs, et ne revient consulter qu'en septembre 52.

A cette époque l'acuité du côté gauche a continué à diminuer et n'atteint plus que 1/10. Le taux de prothrombine est à 96% et il existe une légère hypocoagulabilité de 45" au test à l'hirudex.

Le 28 octobre l'acuité visuelle tombe à gauche à moins de 1/50. Au fond d'oeil, apparaissent de nouvelles hémorragies qui sont voisines de cicatrices d'hémorragies anciennes. Devant l'apparition de ces hémorragies à répétition on décide de traiter la malade par le tromexane.

La malade prend successivement :

2 comprimés de tromexane le 28 octobre,

1 " " " les 29 et 30 octobre

1/2 " " " du 31 octobre au 13 novembre

Le 13 novembre le taux de prothrombine tombe à 45% et l'hypocoagulabilité est de 5' au test à l'hirudex. On continue cependant le tromexane à raison de 1/2 comprimé par jour jusqu'au 8/12.

Le 8 décembre la malade accuse un mieux général qui ne s'objective par aucun signe clinique.

L'acuité visuelle demeure inchangée, ainsi que les hémorragies du fond d'oeil.

A cette date le taux de prothrombine est de 50% et le test à l'hirudex révèle une hypocoagulabilité de 7'. On arrête le tromexane que l'on remplace par la solurutine, la vitamine C et PP.

Le 27 janvier 1953 l'acuité remonte à 1/10 à gauche, tandis que les hémorragies régressent.

La malade est suivie de février à mai 53 par des tests qui montrent toujours un état d'hypocoagulabilité oscillant de 5' à 10' tandis que le taux de prothrombine reste à 100%. On continue le traitement solurutine-escosyl.

En septembre 53 l'état oculaire est toujours le même d'un côté comme de l'autre. Il en est de même en novembre 53.

Le 16 février 54 l'acuité est de 9/10 à droite, de 1/10 à gauche. Au fond d'oeil gauche s'installe une atrophie optique, en même temps qu'un signe de préthrombose net sur la temporale supérieure.

Le test à l'hirudex montre une hypocoagulabilité de 2', le taux de prothrombine est de 100%.

La tension artérielle générale est à 26-14 et ne diminue pas malgré le traitement.

En mai 1954 l'acuité à droite est à 8/10, à gauche à 1/50. Au fond d'oeil droit les artères sont cuivrées et il existe des signes du croisement.

A gauche, existe une atrophie optique, il n'y a plus d'hémorragies visibles, mais elles sont remplacées par des zones de dégénérescence rétinienne, où les artères sont blanches et scléreuses.

La malade est encore revue en juin, en septembre 54 puis une dernière fois en février 55 sans que l'on note de modifications dans son état.

Conclusion : Cette malade a été traitée seulement un an après l'apparition de la thrombose, par les anticoagulants, et on ne pouvait alors espérer aucun résultat clinique pour l'oeil atteint. Ajoutons cependant que chez elle la genèse de la thrombose relevait plus d'un facteur vasculaire que d'un facteur sanguin ainsi que le prouve l'hypocoagulabilité constamment existante.

<u>Chronologie</u>	<u>Traitement</u>	<u>Taux de pro-thrombine</u>	<u>Tests</u>	<u>Résultats cliniques</u>
octobre 51				VOD 10/10 VOG 5/10 FOG préthrombose de la veine temporale inférieure
4 avril 52				VOD 10/10 VOG 3/10 FOG Thrombose de la veine temporale inférieure *
septembre 52		96%	hypo 45"	VOD 10/10 VOG 1/10
28 oct.	tromexane 2 comp.			VOD 10/10 VOG 1/50 FOG nouvelles hémorragies
29-30 oct.	1 "			
31 oct. au 13 nov.	1/2 " 1/2 "	45%	hypo 5"30"	
14 nov. au 8 déc.	1/2 " 1/2 "	50%	hypo 7'	
9 déc.	arrêt tt.			
27 janv. 53				VOD 10/10 VOG 1/10
sept. 53				VOD 10/10 VOG 1/10 FOG idem
16 fèv. 54		100%	hypo 2'	VOD 10/10 VOG 1/10 FOG atrophie optique + préthrombose de veine temporale supérieure.
mai 54				VOD 8/10 VOG moins 1/50 FOG atrophie optique, dégénérescence rétinienne
fév. 55				même état oculaire

16ème observation :

BAL... Hélène 67 ans consulte le Docteur OFFRET à l'hôpital Cochin le 19 février 53 pour une baisse de la vision de l'oeil gauche.

A l'examen on constate en effet :

- une acuité de 9/10 à droite après correction,
- de 3/10 à gauche non améliorable
- au fond d'oeil droit des artères sinueuses et de nombreux signes du croisement, mais une papille et une macula normale.
- au fond d'oeil gauche des hémorragies nombreuses siégeant au niveau de la macula et dans le territoire de la veine temporale inférieure.

Le 3 mars le taux de prothrombine est à 100% et le test à l'hirudex est en hypocoagulabilité de 1' par rapport au témoin.

On institue un traitement d'épreuve par le tromexane avec :

- 2 comprimés les 3 et 4 mars
- 1 " les 5 et 6 "
- 1/2 " du 7 au 15 "

Le 16 mars l'examen clinique ne montre aucune amélioration par contre le taux de prothrombine est tombé à 33% et le test à l'hirudex indique une hypocoagulabilité de 13'50". Le traitement par les anticoagulants est arrêté, et la rutine est prescrite pour un mois.

Le 24 avril un nouveau test est demandé, le taux de prothrombine est remonté à 100% et il existe une hypercoagulabilité de 30". L'acuité demeure inchangée tandis que l'aspect du fond d'oeil est peu modifié. Les hémorragies ne régressent pas mais des néo-vaisseaux commencent à apparaître.

Le tromexane associé au rutascol est recommencé à la dose de 1/2 comprimé jusqu'au 1er mai.

La malade n'est revue qu'un mois plus tard.

Le 5 juin à l'examen clinique, on note :

- du côté droit, une acuité visuelle de 9/10, et quelques signes du croisement avec des vaisseaux fins et tendus au fond d'oeil
- du côté gauche, une acuité remontée à 6/10, et au fond d'oeil quelques hémorragies en voie de régression avec de nombreux placards chamois périmaculaires et dans le territoire de la temporale inférieure.

Conclusion : Chez cette malade l'hypocoagulabilité constatée au départ s'est maintenue pendant le traitement au tromexane qui fit descendre en 12 jours le taux de prothrombine à 30% et l'hypocoagulabilité à 13'30". En raison de cette tendance marquée à l'allongement du temps de coagulation, le traitement ne put être poursuivi assez longtemps, mais amena quand même une récupération visuelle et un arrêt des processus de thrombose.

<u>Chronologie</u>	<u>Traitement</u>	<u>Taux de pro- thrombine</u>	<u>Tests</u>	<u>Résultats cliniques</u>
19 fèv.53				VOD 9/10 VOG 3/10 N.A. FOG thrombose de la veine tempora- le infér.
3 mars	tromexane 2 compr.	100%	hypo 1"	
4 "	2 "			
5 et 6	1 "			
7 au 15	1/2 "			
16 mars	arrêt tt. Rutine	33%	hypo 13'30"	
24 avril au 1er mai	rutascol + tromexane 1/2 compr.	100%	hyper 30"	FOG hémorragies en régression néo-vaisseaux
5 juin				VOD 10/10 VOG 6/10 FOG rares hé- morragies en régression + néo-vaisseaux.

17ème observation :

Madame TO... Marie, âgée de 74 ans, entre en observation dans le service du Docteur OFFRET le 15 mai 53 pour une thrombose de la veine temporale de l'oeil gauche.

Les antécédents oculaires de cette malade étaient déjà chargés. En effet en août 1949, elle avait eu une thrombose de la veine centrale de l'oeil droit. Cette thrombose traitée uniquement par les vasodilatateurs et les techniques des parois vasculaires, ne lui avait laissé qu'une acuité de 1/10. Elle se complique en novembre 51 d'une hémorragie du vitré mais suivie elle-même d'hypertension oculaire.

De novembre 51 à mars 53 la malade fut régulièrement examinée tous les mois dans le service ; c'est à l'occasion d'un examen systématique que des signes de préthrombose furent découverts sur la veine temporale supérieure du côté gauche en mars 53.

Immédiatement des examens de laboratoire furent demandés.

Le test à l'hirudex en date du 23 avril montrait une hypocoagulabilité de 3' et le taux de prothrombine à cette date était de 100%.

En dépit de cette hypocoagulabilité légère un traitement par le tromexane est entrepris, à raison de 1/2 comprimé par jour du 23 avril au 3 mai.

Le 11 mai 53 lors de son entrée dans le service, le taux de prothrombine était à 100% et l'hypocoagulabilité à 1'30".

Le 15 mai l'examen oculaire révèle :

à droite : une simple perception lumineuse et un fond d'oeil inéclairable

à gauche l'acuité après correction reste à 7/10 mais au fond d'oeil on découvre dans le champ temporal supérieur une hémorragie en nappe, étendue le long de la temporale supérieure dans la région maculaire. La macula est cependant respectée. Dans le territoire de la veine temporale inférieure existent des signes de croisement avec écrasement de la veine par l'artère rigide, cuivrée, et de fines hémorragies ponctiformes. La papille et le reste de la rétine sont indemnes.

Du 13 au 23 mai la malade fut traitée par des injections quotidiennes intraveineuses de solurutine et de gluconate.

Le 24 mai l'aspect ophtalmoscopique ne s'est pas modifié. La malade est alors traitée par le nicyl et la rutine pour trois mois.

Le 29 septembre l'acuité visuelle restait à 7/10 tandis qu'au fond d'oeil les hémorragies étaient en régression. Le traitement nicyl-solurutine fut prolongé 3 mois.

Le 8 décembre la vision restait à 7/10 du côté gauche, au fond d'oeil les hémorragies de la temporale supérieure avaient disparu. Les signes du croisement dans le territoire de la temporale inférieure avaient toujours le même aspect.

On continua encore le traitement à base de nicyl-solurutine.

Conclusion :

Observation d'une artérioscléreuse thrombosant progressivement ses vaisseaux rétiniens : le tromexane n'a été utilisé que dans l'espoir de stabiliser le 2ème oeil, le 1er étant perdu.

L'hypocoagulabilité qui au départ était de 3' diminua après la prise de tromexane.

En dehors du rôle joué par l'artériosclérose chez cette malade, la crase sanguine entrait en jeu dans la genèse des accidents thrombotiques à répétition, ainsi que le prouvent les modifications du temps de coagulation avant et après le traitement anticoagulant.

Vu l'âge de la malade, il semblait de toutes façons difficile d'augmenter sans danger les doses de tromexane, et il fut impossible d'empêcher la constitution d'une thrombose rétinienne à gauche.

<u>Chronologie</u>	<u>Traitement</u>	<u>Taux de pro-thrombine</u>	<u>Tests</u>	<u>Résultats cliniques</u>
1949	vasodilateurs.			thrombose de la veine centrale de l'OD.
1951				OD hémorragie du vitré, hypertension oculaire VOD PL
mars 53				OD idem VOG 7/10 FOG signes de préthrombose de veine tempor. sup.
23 avril 53 au 3 mai	Tromexane 1/2 comp.	100%	hypo 3'	
11 mai		100%	hypo 1'30"	
15 mai				VOD PL VOG 7/10 FOG thrombose de tempor. sup.
13 au 23	solurutine et gluconate en I.V			
24 mai	nicyl + rutine 3 mois			FOG idem VOG 7/10
29 sept.				VOD 1/10 VOG 7/10 FOG hémorragies en régression
8 déc.				VOD 1/10 VOG 7/10 FOG disparition des hémorragies dans le territoire de la temporale supérieure.

18ème observation :

Madame SIM... Marguerite 51 ans, vient consulter le 25 novembre 52 pour une baisse visuelle.

à droite : l'acuité atteint 6/10 après correction

à gauche : 10/10 dans les mêmes conditions.

Les réflexes et le tonus sont normaux.

L'examen du fond d'oeil après dilatation montre :

à droite : une thrombose de la veine temporale inférieure
De plus, les artères sont sinueuses et tendues, de nombreux signes du croisement sont visibles ainsi que des placards exsudatifs. La papille et la macula sont normales.

à gauche : rien à signaler.

Un test à l'hirudex demandé montre une hypocoagulabilité de 3' et un taux de prothrombine à 65%.

Le 29 novembre l'acuité est inchangée, mais au fond d'oeil, les taches hémorragiques se sont étalées et confluent. Le champ visuel périphérique montre une encoche supérieure droite.

Un traitement par le tromexane est entrepris, malgré le taux de prothrombine à 65%.

Il se compose de :

2 comprimés les 29-30 novembre et 1er décembre

1 " les 2 et 3 décembre,

1/2 " les 4 et 5 "

Le 6 décembre l'acuité et le fond d'oeil ne sont pas modifiés. Le taux de prothrombine est à 36% et l'hypocoagulabilité atteint 9'30" .

On décide donc d'arrêter le tromexane et de le remplacer par de l'escosyl et de la rutine.

Le 13 décembre le taux de prothrombine est à 49% et l'hypocoagulabilité de 7' à l'hirudex.

L'acuité visuelle est remontée à 8/10 à droite tandis qu'au fond d'oeil les hémorragies se

pigmentent et régressent.

La malade reçoit alors de l'escosyl et de la rutine pour une durée de deux mois.

Le 28 février 53 l'hypocoagulabilité n'est plus que de 30" et le taux de prothrombine est à 100%. Le traitement par le tromexane est repris à la dose de 1/2 comprimé par jour du 28 février au 7 mars.

Le 14 mars l'hypocoagulabilité atteint 8' et le taux de prothrombine est tombé à 45%. La malade est remise au traitement à base de rutine pour deux mois.

Le 6 mai l'acuité est de 8/10 et au fond d'oeil l'amélioration continue, les hémorragies ont encore régressé. Le test à l'hirudex montre une hypocoagulabilité de 2', le taux de prothrombine est remonté à 100 %.

Le 20 mai l'acuité et le fond d'oeil sont inchangés, le taux de prothrombine est à 53% et l'hypocoagulabilité se maintient à 2'. La malade est soumise pour 3 nouveaux mois au traitement par la rutine.

Conclusion :

Chez cette malade l'hypocoagulabilité a été constamment retrouvée au cours du traitement, mais la prise de tromexane sous forme de cures de quelques jours a permis de maintenir l'allongement du temps de coagulation assez longtemps pour obtenir une récupération visuelle sensible et une régression presque totale, des hémorragies du fond d'oeil.

<u>Chronologie</u>	<u>Traitement</u>	<u>Taux de pro-thrombine</u>	<u>Tests à l'hirudex</u>	<u>Résultats cliniques</u>
25 nov.52		65%	hypo 3'	VOD 6/10 VOG 10/10 FOD thrombose de la veine temporale infér.
29 nov.	Tromexane 2 compr.			FOD extension des hémorragies
30 "	2 "			
1er déc.	2 "			
2 et 3 "	1 "			
4 et 5 "	1/2 "			
6 déc.	arrêt trom. escosyl + rutine	36%	hypo 9'30"	
13 "		49%	hypo 7'	VOD 8/10 VOG 10/10 FOD pigmentation des hémorragies.
28 fév.53 au 7 mars	tromexane 1/2 compr.	100%	hypo 30"	
14 mars	rutine	45%	hypo 8'	
6 mai		100%	hypo 2'	
20 mai		53%	hypo 2'	VOD 8/10 VOG 10/10 FOD hémorragies en régression.

Valeur du test à l'hirudex comme contrôle des traitements anticoagulants :

L'utilité de ce test est comparable à celle du test à l'héparine. Sa sensibilité plus grande encore permet de guider la thérapeutique d'une façon beaucoup plus souple. Selon les résultats apportés par ce test nous déduirons avec assurance les modalités du traitement.

Si le test est en hypocoagulabilité légère au départ, comme nous l'avons vu fréquemment, dans les observations publiées ici, il ne s'ensuit pas forcément que tout danger de thrombose est écarté pour l'avenir, et il faudra instituer néanmoins un traitement d'épreuve par les anticoagulants et faire des contrôles très fréquents par le laboratoire pour suivre les effets de la thérapeutique et déceler au cours de l'évolution l'apparition toujours possible d'une hypercoagulabilité.

Dans les cas où le test indique un temps de coagulation sensiblement égal à celui du témoin, il ne faudra jamais hésiter à commencer un traitement par le tromexane. On verra au bout de quelques jours (3 à 5 jours en moyenne) les réactions biologiques occasionnées par les anticoagulants.

Deux cas peuvent se présenter :

- le test est très fortement en hypocoagulabilité, il convient de cesser momentanément le traitement en se réservant toutefois la possibilité de pratiquer à intervalles réguliers de nouveaux tests.
- le test reste en hypocoagulabilité légère, c'est là qu'intervient la notion d'hypocoagulabilité potentielle dont nous avons déjà souvent parlé. Il suffit dans ces cas d'un traitement anticoagulant à doses insuffisantes pour que l'hypercoagulabilité apparaisse dès la cessation du traitement. Ce qui explique parfois la nécessité d'employer de fortes doses d'anticoagulants pour réduire une hypercoagulabilité légère.

C O N C L U S I O N

Dans ce travail nous nous sommes attachés à l'étude de la valeur des anticoagulants, comme thérapeutique des thromboses des vaisseaux rétiniens et à l'appréciation des résultats fournis par l'étude des tests de coagulabilité sanguine.

Après avoir considéré successivement l'emploi de l'héparine et du tromexane chez nos malades, le contrôle de ces traitements par les taux de prothrombine, par les tests de tolérance à l'héparine ou à l'hirudex, nous pouvons conclure ainsi :

1°- si la thérapeutique anticoagulante ne donne pas toujours, loin de là, des résultats spectaculaires, elle nous a permis d'obtenir :

40% de succès,

20% de cas indécis,

40% d'échecs.

Certes ces résultats sont bien loin de ceux obtenus en médecine générale où le pourcentage de succès est voisin de 80%. Les anticoagulants ne sont pas cependant une arme à négliger. Les résultats constatés auraient, sans doute, pu être améliorés, si les malades avaient été plus précocement traités, et dans certains cas plus longtemps. Il est probable que nos succès ne seront jamais aussi bons qu'en pathologie générale, la rétine étant un tissu extrêmement fragile.

2°- l'emploi régulier des tests permet de suivre avec une précision accrue les effets de la thérapeutique anticoagulante, en complétant très utilement les résultats fournis par le taux de prothrombine, parfois en défaut. Nous préférons d'ailleurs de beaucoup le test à l'hirudex facile à interpréter et très sensible.

3°- L'emploi des anticoagulants, indispensable certes, ne doit en aucune façon exclure les thérapeutiques anti-infectieuses, anti-spasmodiques, modificatrices de la perméabilité capillaire, dont l'action complète efficacement le pouvoir des anticoagulants.

Vu le Président de thèse

Professeur E. VELTER

Vu le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris :

Professeur L. BINET .

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. SARRAILH

- BIBLIOGRAPHIE -

- AGNELLO F. : Les anticoagulants dans la thérapeutique de la thrombose de la veine centrale de la rétine.
(Gior. Ital. Ophtal., 1953 - 6/2)
- ALAERTS L. : L'action anti-exsudative de l'héparine en ophtalmologie.
(Soc. Belg. d'Opht. 1950 25 juin)
(C.R. Soc. Belg. d'opht. 1950-95 - 405 - 418)
(Exc. Med. opht. 1951 - 11 - 586).
- AUBERTIN E., DULONG DE ROSMAY CH., LABADIE P. & MARTIN DUPONT CL
L'intérêt du test à l'héparine dans les états hémorragiques.
(Jour. Med. Bordeaux et du S.O. 1952 12 1186-1192)
- BAILLIART, LEVY, LOISILLIER & GIROUX : L'hexaméthylène tétramine agent sympathicolytique et coagulant.
(Progrès médical 81 N°13-14 299-300)
- BARKER N., HINES E., KVAH, ALLEM : Le dicoumarol, son action clinique, son emploi et son action effective comme médication anticoagulante.
(Am. Jour. Méd. 3 -634 - 1947).
- BAY : Extrait de sangsues amplificateur du temps de coagulation.
(Presse médicale mars 52 n°14 299-301)
- BEAUMONT & LENEGRÉ J. : Les thromboses veineuses et leur traitement anticoagulant.
(Presse médicale 59 - 1665 - 1951)
- BEDFORT P. : Contrôle de la thérapeutique anticoagulante
(Lancet 2 - 14 640-641 oct. 51)
- BERNARD : Syndrome hémorragique grave provoqué par une faible dose de dicoumarol.
(Sang 23 362 1947)

- BICK, HAINES : Usage local de l'héparine en ophtalmologie
(Am. J. opht. 1949 32 774).
- BICK, WOOD : Héparinisation de l'oeil.
(Am. J. Opht. 1949 3215 663).
Héparine et hypersensibilité de l'oeil.
(Am. J. Opht. 1950 64 357-364)
- BOELPAEPE : Test de tolérance à l'héparine dans la thérapeutique anticoagulante.
(J. de pharmac. de Belg. 7-7-8 284 juillet-août 52).
- BONAMOUR : L'état actuel du traitement des thromboses veineuses rétiniennes.
(Année thérapeutique opht. 1950 -63-80 p.72).
- BOYDEU R.C. & KELTING H.A. : Obstruction de la veine centrale de la rétine, rapport sur un cas traité par l'héparine.
(W. St. Nav. med. Bull. 1948 48/6 912-913)
- BRAENDSTRUP P. : Thrombose de la veine centrale de la rétine et glaucome hémorragique.
(Acta oph. supplementum XXXV)
- CARTASEGNA F. : Sur le traitement de la thrombose veineuse rétinienne avec les anticoagulants.
(Soc. oft. Lombarde 1951 29 avril).
(C.R. Rasse Ital. oft. 1951-2015 6 163-171)
(Arch. d'opht. 1953 13/1 91)
(Exc. Med. Opht. 1952 6/8 410)
- DALE D. & JACQUES L. : La prévention des thromboses expérimentales par la dicoumarine.
(Canadian M.A.J. 46 546 1952)
- DE TAKATS : Thérapeutique anticoagulante
(Am.J. 142 8 148 25 février 1950)
- DONZELOT & KAUFMANN : Traitement anticoagulant et ses indications cardiovasculaires.
(Revue du praticien n°33 21 décembre 1953 2483-2493)
- DORELLO U. : L'action de l'esther éthylique de l'acide bis 3-3' (4-oxycumarinil) acétique "tromexan" dans les thromboses de la veine centrale de la rétine et de ses branches.
(Soc. oft. Ital. 8-11 octobre 1952)
(C.R. Rass Ital. Oft. 1953 - 22/5 6 304)

DUFF I. & FALLS H.F. & LIUMAN J.W. : Thérapeutique par les anticoagulants dans les oblitérations vasculaires de la rétine.
(Arch. opht. Chicago 1951, 46/6 601-617)
(Exc. méd. opht. 1952 6/9 460)
(Arch. d'opht. Paris 1953 13 - 1 - 92).

FAQUET, SASSIER, KIRSCH : Action de la dicoumarine sur la prothrombinémie et la coagulation plasmatique chez l'adulte normal.
(C.R. Société biol. 1945)

FRIED : Récentes découvertes en thérapeutique oculaire.
(Am. J. Oph. 1950 33 1889)

GALLOIS J. : Les thérapeutiques vasculaires en ophtalmologie.
(Soc. Oph. Paris 16 novembre 1952)
(C.R. Bull. Soc. Oph. 1952 8 806 810)
(Rapport soc. opht. Paris 1952 p.66)

GASPARRI F. : Traitement anticoagulant dans la thrombose veineuse de la rétine.
(Bull. Oculist. 1951 3015 309-322)
(Arch. Oph. 1952 12 - 8 - 812)
(Exc. méd. opht. 1952 6/1 63)

CEUKDJIAN : L'état actuel de nos connaissances sur la coagulation, les bases physiologiques de la thrombose et de l'hémostase.
(Prog. Méd. 2. 81 n°22 1953 470-472)

HALSE Th. : Progrès dans le traitement de la thrombose aiguë, de la thrombophlébite et de l'embolie, l'héparine, le dicoumarol et le thrombocide.
(Dtsch. med. W. 1949 326)
(Zbl. oph. 1951 - 55 - 4 - 185)

HARTMANN E. & ROSSANO R. : Traitement par le nicotinate de soude rétrobulbaire de certaines affections vasculaires de l'oeil.
(Soc. opht. de Paris 21 février 1948)
(C.R. bull. soc. opht. Fr. 1948, 2, 51, 57)
(Exc. méd. opht. 1948 2, 10, 547)

HOLYOKE J.B. & WHERLWRIGHT H.J. : L'effet de l'héparine sur le taux de prothrombine, quelques observations de l'emploi combiné de l'héparine et du dicoumarol.
(New England J. of med. Boston 246 - 1 - 15-17 janv. 52)

HOWELL W. : Théories sur la coagulation du sang.
(Physiol. Rev. 15 435 1953)

- HUDELO A. : La thérapeutique vasculaire de l'oeil.
(La vie méd. 1952 41, 44 (n° de Noël))
- ILLINGWORTH D. : Tromexan et dicoumarol.
(Brit. Med. N°4732 646-648 15 septembre 1951)
- JENSEN J.P. : Thrombose de la veine centrale de la rétine survenue pendant le traitement par le dicoumarol.
(Nor. Med. 1950 43 996)
(Zbl. Oph. 1951 55 4 247)
- JORFES J.E. : Traitement de la thrombose par l'héparine et le dicoumarol.
(Erg. inn. Med. N.F. 1951 2 6 48)
(Zbl. oph. 1953 58 4 5 204)
- KAUFMANN : Traitement de l'angor par l'héparine.
(Progrès médical 80 n°3 10 février 1953 56-64)
- KLTEN : Prévention des occlusions veineuses de la rétine.
(Am. J. Opt. 1850 33 175)
- LARSON S. & NORD B. : Remarque sur la thrombose de la veine centrale de la rétine et son traitement par les anticoagulants.
(Acta opt. 1950 28/2 187 202)
- MAC LEAN & PUIG SOLANES : La thérapeutique anticoagulante dans les occlusions vasculaires de la rétine. Transaction.
(Am. Ac. oph. Otolar 1949 53 644 657)
- LE BRIGAND : Traitement des thromboses veineuses chirurgicales.
(Revue du praticien 11 nov. 1951 , 1 , n°5 287-293)
- LERICHE : Histoire des doctrines touchant la phlébothrombose
(Prog. Med. 80 N°3 10 fév. 1953 56-64)
- LIAN, SIGUIER, WELTI, COBIENTZ, TRELAT, REDEV : Indications codifiées et perspectives d'avenir du traitement anticoagulant.
(Sem. Hôp. de Paris A. 27 N°35 10 mai 1951 , 1501-1505).
- LIAN, SIGUIER, WELTI, DIETTE, POUBLAIN, PHILIPPON : Propriétés pharmacologiques et effet physiologique d'un nouvel anticoagulant : l'ester éthylique de l'acide di 3-3'-4 oxycoumarinyl acétique.
(Semaine Hôp. de Paris A. 27 N°35 10 Mai 1951 1505-1511).

LIAU, STIGUER, WELTI, COBLENTZ, NEDEY, BREYMEAST : Valeur thérapeutique d'un nouvel anticoagulant.
(Sem. Hôp; de Paris A.27 N°35 10 mai 1951 1511-1522)

MARX R. : Sur le nouvel "antithrombiticum thrombocid" analogue à l'héparine.
(Ther. Gegenw. 1950 4 37 41)

NAMO H.M. & GOFANOVICH Baron : Contribution au traitement des obstructions veineuses.
(Soc. oph. argent. 19 oct. 1952)
C.R. arch. oft. B. Aires 1953-28-2-70-74)

OWREN & AAS : Le contrôle de la thérapeutique par le dicoumarol et la dilumination de la quantité de prothrombine et de proconvertine.
(Scandinavian J. of clin. et Labs. invest. Oslo 3-3-201-208-1951)

PAGLIARANI N. : Traitement de la thrombose de la veine rétinienne par les anticoagulants.
(Cr. of. oft. Ital. 1949 - 2 - 5 - 335 6 349)
(Exc. Med. opht. 1950,4,3,160)

PERONNET : Les anticoagulants, l'héparine et le dicoumarol.
(France Méd. N°6 Juin 48, 3, 8)

PARAF J., SERVE & ROBINEAUX : Accidents hémorragiques après traitement par le dicoumarol.
(Sem. des Hôp. de Paris 444 1948)

PASTEUR VALLERY-RADOT, MILLIEZ, RATHERY : Du danger de certaines spécialités à base de dihydroxycoumarine employées actuellement dans la thérapeutique courante.
(Bull. et Méd. Soc. Med. des hôp. de Paris 63 - 405 - 1947)

PUIG SOLANNO : Traitement par les anticoagulants des occlusions vasculaires rétiniennes.
(Soc. Méd. Oft. 1948 22 237)
(An. Oculist. 1951 184 2 180)

PUNDEL J.P. : La surveillance des traitements anticoagulants par les dérivés de la coumarine.
(Sem. Hôp. de Paris sup. N°19 1951)

REBOUL, LANBRY, VERGOZ : Notions nouvelles sur la physiopathologie et le traitement des lésions tissulaires d'origine vasomotrice, en particulier dans leur association aux artérites.
(Presse médicale 17 juin 53 n°42 875-877)

- REMY, CADIOT, PERNOT : L'héparine dans le traitement des artérites des membres inférieurs.
(Presse méd. 1953 61 n°46 961)
- ROSENGREN B. : La valeur des anticoagulants dans le traitement de la thrombose rétinienne.
(Acta oft 1948 26 2 275-280)
(Exc. Med. opht. 1943 3 1 64)
- SALOMAA S. : Expériences avec l'héparine .
(Cong. sept. opht. Helsinki 28 juin 1951)
(C.R. acta opht. 1952 50 33)
- SILIATO F. : Modification de la pression artérielle rétinienne dans la thrombose veineuse de la rétine pendant le traitement anticoagulant.
(Am. ott. et clinique oculist. 1953 - 79/2 93 104)
(L'enzyme fibrinolytique dans le traitement de la thrombose veineuse de la rétine :
Am. ott. et clin. Oculst. 1953 79 4 223-236)
- SOBANSKI & JANUSZ : Traitement des thromboses veineuses de la rétine.
(Klinika Cczna 1948 18, 476, 482)
- SOULIER J.P. et BAY : Etude détaillée de deux cas d'intoxication par la dicoumarine.
(Sem. des hôp. de Paris 24, 144, 1948)
- SOULIER J.P. & LE BOLLOCH : Etude des thromboses.
(Sem. des hôp. Paris 26 3690 1950)
- Test de tolérance à l'héparine in vitro.
(Revue d'hémat 5 - 2 148-179 1950)
- Test de tolérance à l'héparine dans le contrôle du traitement par la dicoumarine.
(Le sang 1951, 22, 122, 132)
- SOULIER J.P. : Conceptions actuelles concernant la coagulation du sang.
(Revue du praticien 11 nov. 51 n°5 261-265)
- Indications et utilisation des anticoagulants dans le traitement des thromboses.
(Sem. des hôp. de Paris A.26 N°70 22 sept. 1950)
- TOURNAY, MARMASSE, SAGLIO & VIEVILLE : Les maladies veineuses, clinique et traitement.
(Les monographies n°35 oct. 1953)
- TZANK, SOULIER, DAUSSET, EENOS & LE BOLLOCH : Troubles de l'hémostase, hémorragies et thromboses.
(Sem. Hôp. Paris 22 sept. 1950 n°70)

